

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI SPECIALIZZAZIONE IN ANESTESIA E RIANIMAZIONE



TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**INFARTO CEREBRALE
POST-TRAUMATICO**

Relatore:
Dott. Paolo Malacarne

Direttore della Scuola di Specializzazione:
Ch.mo Prof. Francesco Giunta

Specializzanda:
Dr.ssa Serena Galiberti

ANNO ACCADEMICO 2011 – 2012

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	4
2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA CEREBROVASCOLARE	6
2.1 Anatomia del sistema cerebrovascolare	7
2.1.1. Il sistema arterioso	7
2.1.2. Il sistema venoso	11
2.1.3. La circolazione liquorale	12
2.2. Fisiologia del sistema cerebrovascolare	13
2.2.1. Pressione intracranica e pressione di perfusione cerebrale	13
2.2.2. L'autoregolazione cerebrale	16
3. IL TRAUMA CRANICO	19
3.1. Epidemiologia generale del trauma in Italia	20
3.2. Fisiopatologia del trauma cranico- l'energia traumatica-	25
3.3. Lesioni cerebrali da trauma cranico	26
3.3.1. Le lesioni focali	26
3.3.2. Le lesioni diffuse	32
3.3.2. Classificazione del danno cerebrale con Tomografia Computerizzata (TC) secondo Marshall	35
3.3.3. Classificazione del danno cerebrale con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)	37
3.3.4. Altre forme di danno cerebrale post-traumatico	38
3.4. Valutazione del quadro clinico, la Glasgow Coma Scale (GCS)	39
4. ISCHEMIA ED INFARTO CEREBRALE	42
4.1. Fisiopatologia del danno cerebrale ischemico	43
4.2. Meccanismi biochimici e molecolari del danno ischemico	45
4.2.1. Apoptosi - la via intrinseca-	46
4.2.2. Apoptosi - la via estrinseca-	48
4.2.3. Danni da riperfusione	49
4.3. Eziologia dell'infarto cerebrale	50
4.3.1. Tromboembolia ateroembolica	50
4.3.2. Embolia cardiogena	50
4.3.3. Patologia delle piccole arterie cerebrali	50
5. LO STUDIO	52
5.1 Introduzione allo studio	53
5.2 Scopo dello studio	55

5.3	Pazienti e metodi	56
5.3.1	Criteri di inclusione	56
5.3.2	Monitoraggio dei fattori di rischio	56
5.3.3	Indagini neuroradiologiche	57
5.3.4	Valutazione degli outcome: l' Oxford handicap Scale e Glasgow Outcome Scale	60
5.3.5	Schede per raccolta dati	62
5.3.6	Analisi statistiche	62
5.4	Risultati	63
5.4.1	Caratteristiche del campione	63
5.4.2	Infarti cerebrali post-traumatici	66
5.4.3	Fattori di rischio	66
5.4.4	Timing della diagnosi di infarto cerebrale post traumatico	68
5.4.5	Outcome	70
6.	DISCUSSIONE	72
7.	CONCLUSIONI	78
8.	APPENDICE	80
9.	BIBLIOGRAFIA	87

1. INTRODUZIONE

La patologia traumatica rappresenta, in particolare nei paesi ad elevato status socio-economico, la prima causa di morbidità e mortalità in età giovane adulta.

Tuttavia, negli ultimi anni, il progresso della sicurezza e della prevenzione del rischio e la diffusione di tecniche standardizzate nell'ambito sia del soccorso extra-ospedaliero, sia della gestione delle funzioni vitali del paziente, hanno determinato un effetto significativo nell'incremento del tasso di sopravvivenza post-trauma¹.

Considerando il grado di disabilità e/o invalidità di cui soffrono i pazienti con esiti di trauma cranico grave e moderato, i cui effetti talora permanenti sulla personalità, sul piano cognitivo, comportamentale e neuromotorio gravano pesantemente sia sul paziente stesso che sull'ambito familiare, sociale e lavorativo², il trauma cranico grave può rappresentare una condizione medica cronica. Da queste premesse risulta quindi giustificato studiare questa condizione nei suoi aspetti patogenetici al fine di poterne ottimizzare il management.

L'infarto post-traumatico (ICPT) è una complicanza frequente nel paziente con trauma cranico grave o moderato che evidenze scientifiche hanno dimostrato essere correlato ad una maggiore invalidità ed a tempi di recupero più lunghi.

Attualmente non esistono studi prospettici sull'ICPT diagnosticato in vivo con metodiche di neuroimaging, né studi prospettici sui fattori di rischio e outcome clinici. Pertanto, al fine di colmare tale mancanza, è stato disegnato uno studio pilota INCEPT (Infarto-Cerebrale-Post-Traumatico), prospettico che includa pazienti con diagnosi di trauma cranico grave e moderato, afferenti a diversi istituti italiani, al fine di valutare:

la frequenza di ICPT diagnosticato con TC ed RM eseguita nella fase acuta del trauma; la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di ICPT con particolare riguardo ad ipertensione intracranica, ipotensione arteriosa, ipossiemia, ipertermia e lesioni traumatiche dirette delle arterie intracraniche; l'impatto dell'infarto sull'outcome a breve termine alla dimissione dall'unità di terapia intensiva e alla dimissione dall'ospedale.

Lo studio, avviato nel 2009 dal reparto di Neuroranimazione degli Spedali Civili di Brescia (prof. N. Latronico), includerà circa 180 pazienti afferenti dai dipartimenti di Terapia intensiva e di Neuroranimazione di diversi centri Italiani, tra cui il nostro reparto di Anestesia e Rianimazione I del P.S. (dott. P. Malacarne) di Pisa, e si concluderà entro i prossimi mesi.

Nella mia tesi, che fa parte della fase pilota dello studio multicentrico, verranno descritti e analizzati i dati relativi a 30 pazienti arruolati dalla Neuroranimazione di Brescia e 9 arruolati

presso il nostro reparto da Giugno 2011, dai quali è già possibile trarre rilevanti e significativi risultati.

2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA CEREBROVASCOLARE

2.1 Anatomia del sistema cerebrovascolare

2.1.1. Il sistema arterioso

La principale funzione della circolazione cerebrale è di mantenere un apporto costante di ossigeno e nutrienti al cervello. Il circolo cerebrale deve inoltre essere in grado di modulare il flusso loco-regionale per adeguarlo alle esigenze funzionali delle diverse aree cerebrali³.

Il tessuto cerebrale costituisce circa il 2% della massa corporea e assorbe circa il 15% della gittata cardiaca, cioè 750 ml/min. Il flusso cerebrale medio può quindi essere stimato in circa 55 ml/min/100 g di tessuto. Il consumo di ossigeno della sostanza grigia, peraltro più vascolarizzata di quella bianca (100 ml/min/100 g di tessuto) è di circa 7 ml/100 g di tessuto al minuto, che rappresenta il 20% del consumo totale a riposo, con un coefficiente di estrazione del 35%⁴.

Il fabbisogno energetico cerebrale è per la quasi totalità fornito dal catabolismo ossidativo del glucosio, il SNC infatti è responsabile del 25% del consumo totale di tale substrato con un coefficiente di estrazione del 10%. Il glucosio viene metabolizzato via glicolisi aerobia con un ricavo di 33 molecole di ATP/molecola di glucosio. Il 70% dell'energia prodotta viene impiegata per il mantenimento dei gradienti ionici transmembrana, la quota restante per sintesi, rilascio e recupero dei neurotrasmettitori e per il rinnovo delle strutture neuronali. Il fabbisogno energetico varia in ragione dello stato funzionale delle aree cerebrali, la sostanza grigia ha, per la notevole densità di corpi cellulari e l'altissima densità sinaptica, un fabbisogno energetico maggiore rispetto alle aree di sostanza bianca.

Da quanto detto è evidente come sia fondamentale un sistema cerebrovascolare adattabile alle diverse richieste del parenchima cerebrale.

La perfusione cerebrale è garantita da quattro tronchi arteriosi maggiori che confluiscono in un sistema equalizzante di distribuzione, rappresentato dal poligono di Willis, posto in sede intracranica a livello della base. Le quattro arterie maggiori sono le due carotidi interne e le due vertebrali, queste ultime confluiscono, a livello intracranico, in un unico tronco mediano, l'arteria basilare.

Le due arterie carotidi interne contribuiscono con circa il 40% ciascuna alla perfusione totale cerebrale. La carotide interna entra nella cavità cranica tramite il canale carotideo attraverso il seno cavernoso e, dopo aver dato origine all'arteria oftalmica, termina formando quattro rami principali: l'arteria cerebrale anteriore, l'arteria cerebrale media, l'arteria corioidea anteriore e l'arteria comunicante posteriore.

L'arteria cerebrale anteriore subito dopo la sua origine decorre inizialmente in senso anteriore, parallelamente alla controlaterale cui invia un ramo anastomotico, l'arteria comunicante

anteriore, che chiude anteriormente il poligono di Willis, realizzando quindi una comunicazione tra i due assi carotidei di notevole importanza emodinamica e clinica. Ambedue le arterie cerebrali anteriori descrivono poi un arco dirigendosi prima in alto e poi indietro, passano nella fessura longitudinale interemisferica, abbracciano il ginocchio del corpo calloso e proseguono verso lo splenio.

Il territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale anteriore comprende: il polo frontale, la superficie mediale di ambedue i lobi frontali parietali, il corpo calloso e, tramite l'arteria mediale striata di Heubner, porzioni del caudato, del putamen e della capsula interna.

L'arteria di Heubner può anastomizzarsi con le arterie lenticolo-striate, rami dell'arteria cerebrale media a livello dei gangli della base costituendo quindi una comunicazione tra i rami terminali dell'arteria cerebrale anteriore e dell'arteria cerebrale media. L'arteria cerebrale media è il ramo di maggior calibro della carotide interna e vascolarizza la maggior parte della superficie laterale dell'emisfero cerebrale ipsilaterale; i suoi rami profondi, le arterie lenticolo striate, provvedono alla vascolarizzazione del putamen, del globo pallido e della capsula interna.

Il terzo ramo della carotide interna è l'arteria corioidea anteriore che irrorà il plesso corioideo del ventricolo laterale, il tratto ottico, l'ippocampo includendo l'uncus, la coda del nucleo caudato, la corteccia piriforme, l'amigdala, parte del globo pallido, il braccio posteriore della capsula interna, il terzo mediale del peduncolo cerebrale e la porzione laterale del corpo genicolato laterale.

Le arterie comunicanti posteriori formano un ponte tra il circolo carotideo ed il circolo vertebro-basilare. Le due arterie vertebrali entrano nella cavità cranica attraverso il forame magno e, ricorrendo in senso anteriore e verso l'alto, lungo la superficie antero laterale del bulbo, confluiscono, a livello della giunzione bulbo pontina, per formare l'arteria basilare. Il decorso dell'arteria basilare è piuttosto breve, in posizione mediana, lungo la superficie ventrale del ponte sino ai peduncoli cerebrali, dove si divide in due rami terminali detti arterie cerebrali posteriori, ciascuna delle quali si anastomizza con l'arteria comunicante posteriore omolaterale, completando così il poligono di Willis. Prima della loro fusione le arterie vertebrali emettono tre coppie di rami collaterali: le arterie spinali anteriori, le spinali posteriori e le cerebellari postero-inferiori, oltre a diversi rami perforanti che vascolarizzano il bulbo.

Ciascuna delle arterie spinali anteriori decorre medialmente, si fonde con l'omologa controlaterale e scende in direzione rostro-caudale, irrorando la parte mediale del bulbo e la porzione ventrale del midollo spinale. L'arteria cerebellare postero inferiore è la più rostrale delle collaterali dell'arteria vertebrale, irrorà gran parte del verme e dell'emisfero cerebellare omolaterale, il plesso corioideo del quarto ventricolo, e la porzione dorso laterale del bulbo. L'arteria basilare, a sua volta, fornisce rami perforanti pontini e tre coppie di arterie: le uditive interne, le arterie

cerebellari antero inferiori che irrorano le porzioni inferiori e gli emisferi cerebellari delle arterie cerebellari superiori, dirette alla superficie superiore dell'emisfero cerebellare. Le due cerebrali posteriori, rami terminali dell'arteria basilare, terminano nella regione del cuneo, come arteria calcarina, forniscono rami corticali per i lobi temporale ed occipitale, rami profondi per le pareti del terzo ventricolo, il talamo e l'ipotalamo e rami peduncolari per il mesencefalo.

La modalità di penetrazione delle piccole arterie piali nel tessuto cerebrale sono state a lungo oggetto di discussione. L'opinione classica descrive le arteriole penetranti circondate da un'invaginazione della pia madre con la conseguente formazione di uno spazio perivascolare detto di Virchow-Robin, in comunicazione con lo spazio subaracnoideo. Man mano che l'arteria si approfondisce nel tessuto cerebrale, si divide in rami più sottili fin quando la membrana basale della pia madre e quella dell'arteriola si fondono obliterando così lo spazio di Virchow Robin; ed il vaso diventa un capillare, quando la componente muscolare liscia viene sostituita da pericit.

Le funzioni principali di questo sistema anastomotico sono di assicurare, da una parte una comunicazione tra assi arteriosi afferenti, carotidei e vertebro basilare e dall'altra un eventuale redistribuzione del flusso ematico cerebrale sulle arterie afferenti, in caso di necessità. Da ricordare l'esistenza di varianti anatomiche del poligono di Willis: una configurazione normale è presente nel 50% dei casi mentre la variante più comune è rappresentata dalla ipoplasia di una o ambedue le comunicanti posteriori. Le anastomosi vengono distinte in pre e post poligono di Willis.

Le anastomosi pre Willis avvengono:

- tra la succlavia, la carotide e la vertebrale, attraverso i tronchi tiro-cervicale e costo cervicale;
- tra i rami orbitari dell'arteria oftalmica ed i rami orbito-temporali e meningei della carotide esterna;
- tra la carotide interna e la basilare, attraverso l'arteria trigeminale primitiva, nei casi in cui questo vaso è ancora pervio.

Le anastomosi post Willis sono:

- tra la corioidea anteriore e la corioidea posteriore, per mezzo del plesso sottoependimale;
- tra le due arterie cerebrali anteriori a livello dei tratti pericallosi;
- tra l'arteria mediale striata di Heuber e le arterie lenticolo striate (ACM);
- a livello emisferico vi sono anastomosi corticali superficiali fra i tre territori vascolari, costituiti da minuscoli rami arteriosi, in condizioni normali spesso non funzionanti, ma con una notevole capacità adattativa durante alterazioni della pressione di perfusione.

Queste anastomosi assumono importante significato in caso di un'occlusione di un tronco cerebrale.

Il poligono di Willis, pertanto, permette la comunicazione e la possibilità di una supplenza tra i due emisferi cerebrali e tra il sistema carotideo e quello vertebrobasilare. (vedi Figura).

Questo importante sistema anastomotico della circolazione cerebrale è frequentemente sede di varianti anatomiche che ne riducono l'efficienza: arteria comunicante anteriore sottile, origine delle due cerebrali anteriori da una sola carotide, arteria comunicante posteriore filiforme, origine di una o entrambe le arterie cerebrali posteriori del sistema cardiaco.

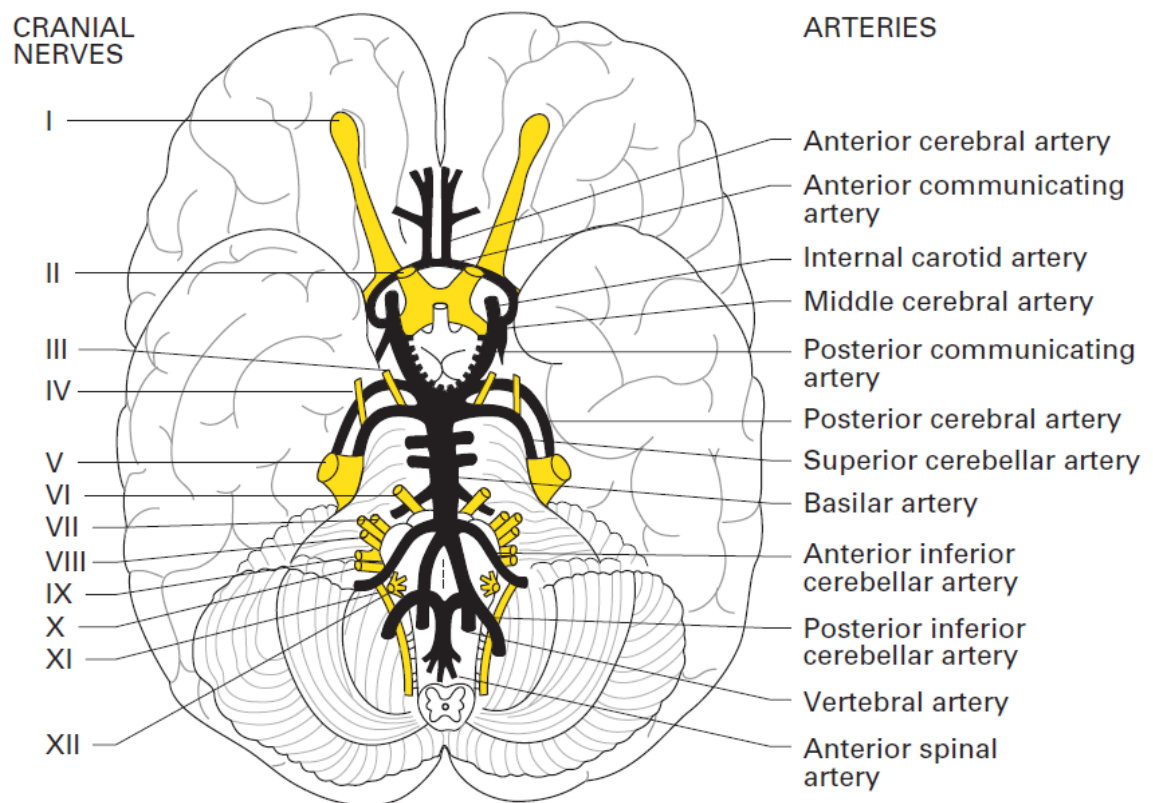


Fig 2.1 Schematizzazione del poligono di Willis

2.1.2. Il sistema venoso

Il sangue refluo dai tessuti cerebrali viene accolto nei seni venosi presenti nello spessore della dura madre; in particolare le convessità cerebrali scaricano soprattutto in alto verso il seno longitudinale superiore, la faccia interemisferica verso i due seni longitudinali (superiore e inferiore), la faccia inferiore nei seni cavernosi, petrosi e laterali.

Il sangue venoso dei corpi optostriati, della capsula interna, delle pareti ventricolari e di una parte del centro semiovale, oltre a quello dei plessi corioidei è raccolto da un grande tronco venoso impari e mediano, la grande vena di Galeno. Essa si unisce al seno longitudinale inferiore per formare il seno retto che si butta nel torcolare di Erofilo (confluente dei seni longitudinali superiore, retto, laterali e occipitali posteriori). Il sangue venoso della base del cervello è raccolto dalle vene basilari che si gettano nella grande vena di Galeno. Infine tutto il sangue venoso intracranico è convogliato dai due seni laterali, che danno origine alle vene giugulari interne destra e sinistra⁵.

2.1.3. La circolazione liquorale

Il liquor cefalorachidiano o liquido cerebrospinale (CSF: Cerebro Spinal Fluid), è una soluzione acquosa in equilibrio con il liquido interstiziale del Sistema Nervoso Centrale (S.N.C.). E' contenuto nei ventricoli cerebrali (30 ml), negli spazi subaracnoidei cranici (80 ml) e spinali (30 ml)⁶. Il CSF viene secreto all'interno dei ventricoli cerebrali in corrispondenza dei plessi corioidei, costituiti da una fitta rete di capillari circondati da epitelio colonnare, al ritmo di 0,35 ml/min, ovvero di 500 ml al giorno; fluisce poi attraverso i forami interventricolari di Monroe nel terzo ventricolo e da qui tramite l'acquedotto silviano nel quarto. Il CSF passa poi attraverso i forami di Lushka e Magendie negli spazi subaracnoidei, dove, a livello della convessità cerebrale, viene riassorbito in quantità pari alla sua produzione dai granuli del Pacchioni.

Il liquor cefalorachidiano è isoosmotico con il plasma ma di composizione è diversa in virtù della selettività osmotica della barriera ematoencefalica e per la presenza di trasportatori specifici. Esso costituisce l'ambiente metabolico privilegiato entro cui i neuroni e la glia realizzano le funzioni del SNC. Altra importante funzione del liquor cefalorachidiano è quella di protezione meccanica dell'encefalo, soprattutto di riduzione del suo peso, diminuito da 1400 g a 50 g per mezzo del meccanismo di galleggiamento.

Svolge inoltre funzioni del sistema linfatico e di regolazione della ventilazione polmonare e del flusso ematico cerebrale, che vengono modificati in funzione del suo pH.

The Ventricular System of the Human Brain

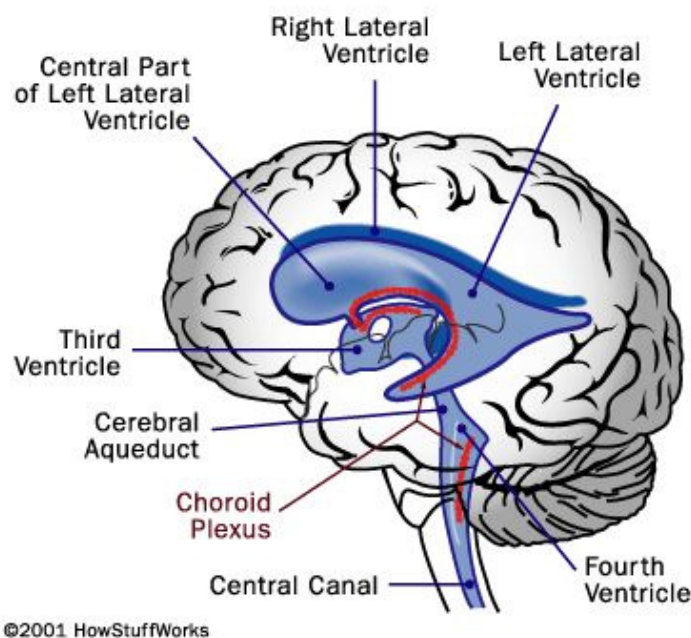


Fig 2.2 La circolazione del Liquor Cefalorachidiano

2.2. Fisiologia del sistema cerebrovascolare

2.2.1. Pressione intracranica e pressione di perfusione cerebrale

Per poter illustrare e studiare il comportamento del sistema cerebrovascolare può essere utile descriverlo con un modello matematico che tenga conto dei vari componenti che contribuiscono al suo funzionamento.

I modelli matematici classici derivati dall'opera di Marmarou⁷ descrivono la pressione intracranica (PIC) in funzione del flusso del liquor cefalorachidiano e della relazione non lineare tra pressione e volume del compartimento intracranico. Il flusso ematico cerebrale (FEC) passa inizialmente attraverso le resistenze dei grossi vasi. Il sangue è contenuto nei vasi arteriosi in volume proporzionale alla compliance (Ca). Il FEC passa poi attraverso le arterie, il cui diametro è influenzato dall'autoregolazione cerebrale; da queste il sangue passa nel distretto capillare e venulare.

Infine, il sangue raggiunge i seni venosi attraverso le vene a ponte dotate di una resistenza (Rb). Il flusso cerebrospinale dipende invece dalla sua formazione, dal suo immagazzinamento nelle strutture distendibili dei ventricoli e delle cisterne della base e dal suo riassorbimento prevalentemente attraverso i granuli del Pacchioni nel seno sagittale⁸⁻⁹.

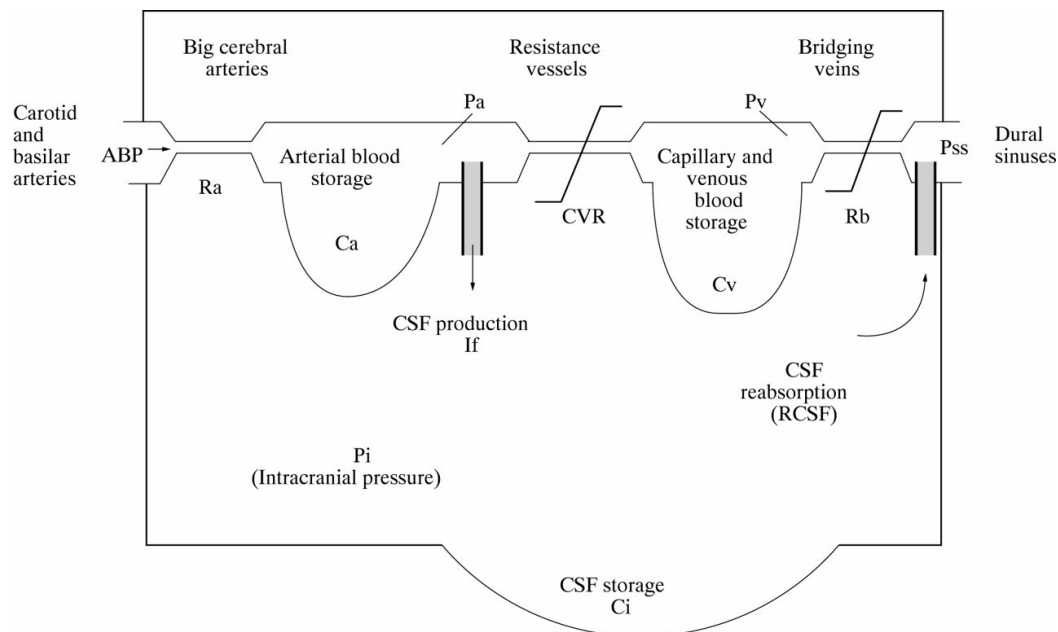


Fig. 2.3 Modello fisiologico del sistema cerebrovascolare⁸

La PIC, ovvero la pressione misurabile all'interno della scatola cranica, compartimento rigido ed inestensibile, di volume pari a circa 1,5 L, dipenderà quindi dalla circolazione ematica cerebrale, dal fluido cerebrospinale e da volumi e compliance tissutali:

$$PIC = PIC_{vascolare} + PIC_{liquorale} + PIC_{tissutale}$$

La componente vascolare è difficile da esprimere quantitativamente e deriva probabilmente dalla pulsatilità del volume di sangue cerebrale; più in generale molte variabili come la pressione arteriosa, l'autoregolazione e il flusso venoso in uscita contribuiscono ad essa. La componente cerebrospinale può essere espressa usando l'equazione di Davson:

$$PIC_{liquorale} = R_{veneponte} \times Liquorprodotto + P_{senosagittale}$$

Infine la componente tissutale dipende essenzialmente dal volume del parenchima cerebrale. Alla luce di questo, le variazioni della PIC potranno essere descritte dalla dottrina di Monroe e Kelly: *“Un aumento di volume a livello di uno dei compartimenti della scatola cranica deve essere associato ad una diminuzione del volume di un altro comparto oppure dev'esserci un aumento di pressione intracranica, in quanto la scatola cranica fissa rigidamente il volume cranico totale”*¹⁰. Ad esempio: un processo espansivo neoplastico in accrescimento potrà essere inizialmente compensato da una progressiva compressione ventricolare e da una congrua riduzione del liquor cefalorachidiano. In questa fase di compenso, appunto, la PIC resterà normale e indipendente dalla massa formata. Quando i ventricoli saranno completamente collabiti ed il compenso esaurito, la PIC salirà rapidamente in risposta alla variazione anche minima del volume neoplastico.

La misura della PIC ci permette di stimare la pressione di perfusione cerebrale (PPC).

Essendo la scatola cranica uno spazio rigido a volume fisso, i gradienti pressori arterovenosi nel cervello sono infatti assai diversi da quelli osservati negli altri organi e dipenderanno dalle sue variazioni¹¹. I seni venosi sono protetti dalla loro parete fibrosa dalle variazioni acute della PIC, pertanto la pressione idrostatica al loro interno è quasi interamente determinata dalla Pressione Venosa Centrale (PVC). Al contrario, le pareti delle vene parenchimali e delle vene a ponte sono collassabili e quindi la pressione al loro interno è determinata dalla PIC. Tali osservazioni permettono di concludere che, secondo il modello del resistore di Starling, la PPC è pari alla differenza tra la pressione arteriosa media PAM e la PIC o la PVC, qualora quest'ultima sia superiore alla pressione intracranica.

$$Se \text{ PIC} > \text{PVC} \text{ allora } PPC = PAM - PIC$$

$$\text{Se } PIC < PVC \text{ allora } PPC = PAM - PVC$$

La PPC rappresenta dunque il gradiente pressorio attraverso il letto cerebrovascolare ed è quindi un fattore importante nella regolazione del flusso ematico cerebrale, che nel soggetto normale deve essere mantenuta superiore alla soglia ischemica di 20 ml/min/100g di parenchima cerebrale.

2.2.2. L'autoregolazione cerebrale

La relazione tra FEC e PPC è determinata dalla legge di Ohm dell'emodinamica:

$$FEC = PPC / RCV$$

Dove RCV (resistenze cerebro – vascolari) rappresenta la sommatoria delle resistenze vascolari, ove quelle arteriose (R_a) sono trascurabili. Il FEC può essere visto anche come:

$$FEC = (PAM - PIC) / RCV$$

In considerazione di quanto detto in precedenza, quando la PIC è normale e molto bassa, essa potrà essere ignorata e quindi:

$$FEC = PAM / RCV$$

L'autoregolazione cerebrale è la capacità del sistema cerebrovascolare di mantenere il flusso ematico cerebrale costante durante i cambiamenti di pressione arteriosa media e di pressione di perfusione cerebrale. L'autoregolazione necessita cambiamenti di resistenze vascolari proporzionali ai cambiamenti di pressione arteriosa per mantenere un flusso ematico costante. Quando si ha un calo pressorio, e dunque diminuisce anche la pressione di perfusione cerebrale, l'autoregolazione agisce inducendo una diminuzione delle resistenze, mantenendo dunque un flusso ematico all'encefalo costante. Le resistenze cerebrovascolari aumenteranno invece quando la pressione arteriosa, e conseguentemente anche la pressione di perfusione cerebrale, si alzeranno. Questo mutamento alle variazioni di pressione arteriosa, richiede alcuni secondi per completarsi e la sua latenza può essere studiata solo tramite test di risposta dinamica, attraverso il Doppler Transcranico.

I limiti pressori fisiologici in cui l'autoregolazione agisce sono compresi tra 50mmHg e 150mmHg e sono spostati verso l'alto nel corso di ipertensione arteriosa cronica. Al di fuori di questi limiti e quando l'autoregolazione è alterata, il flusso ematico cerebrale sembra invece seguire passivamente le variazioni di pressione di perfusione cerebrale¹².

E' tuttavia da sottolineare che l'autoregolazione cerebrale rappresenta un fenomeno continuo, con caratteristiche variabili sia per ampiezza che per comportamento nel dominio temporale; può risultare a volte fuorviante riferirsi ad essa nei termini di autoregolazione "conservata" o "abolita".

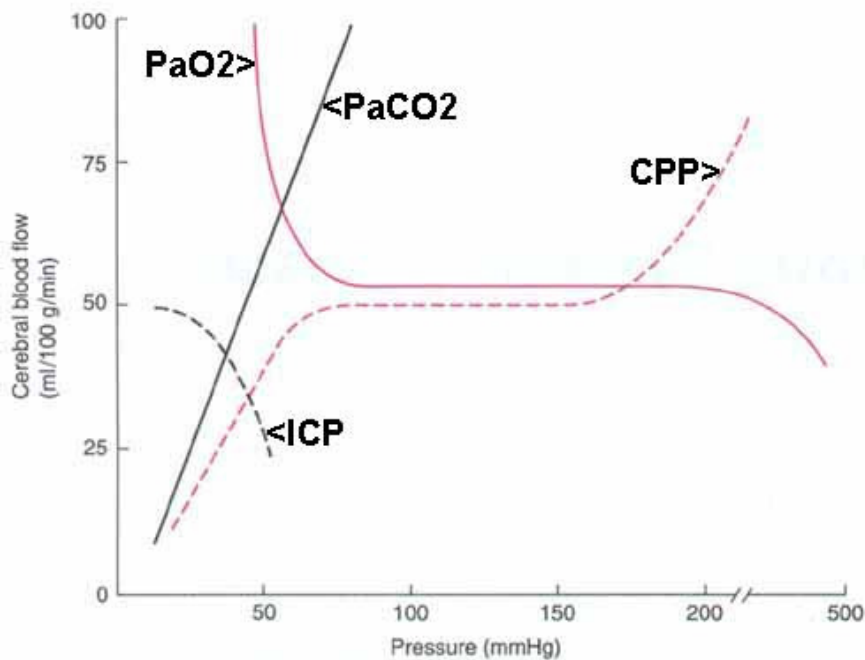


Fig. 2.4 Modello dell'autoregolazione cerebrale

I meccanismi di autoregolazione cerebrale si basano su risposte metaboliche, nervose e miogene. Ciascuna funzione cerebrale è mediata da specifiche popolazioni neuronali, le quali operano attraverso opportune variazioni del proprio metabolismo basale. Quando l'attività metabolica delle cellule aumenta si assiste ad un incremento della produzione di anidride carbonica (CO_2), la quale attraversa assai velocemente la barriera ematoencefalica combinandosi dapprima con acqua a formare acido carbonico ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$), il quale si dissocerà poi in ioni bicarbonato ed ioni idrogeno.

I vasi cerebrali sono infatti molto sensibili all'ipercapnia, a cui reagiranno con una vasodilatazione. Questi effetti sembrano dovuti non tanto ad un'azione diretta della CO_2 sui vasi cerebrali, ma alle modificazioni di acido carbonico e quindi di ioni idrogeno nel liquido interstiziale.

Altre sostanze acide sembrano invece non avere effetto sul flusso in quanto non in grado di passare la barriera ematoencefalica. Anche la pressione parziale di ossigeno induce variazioni del flusso cerebrale (all'ipossia corrisponde una vasodilatazione), anche se di entità minore. Inoltre l'adenosina, sostanza rilasciata dalle cellule cerebrali in condizioni di squilibrio tra richieste e apporto d'ossigeno, ha una forte azione vasodilatatrice.

La regolazione nervosa delle resistenze cerebrovascolari è trascurabile ed è mediata principalmente dal neuropeptide Y ⁴⁻¹³.

Un altro dei meccanismi chiave responsabili dell'autoregolazione del flusso cerebrale è la risposta piogena riflessa dei vasi arteriolari. Essa può essere definita come la capacità della muscolatura liscia vascolare di cambiare il tono basale in risposta alle variazioni della pressione trasmurale. Lo stiramento della muscolatura liscia vascolare, infatti, causa un aumento di permeabilità dei canali del calcio ed una conseguente contrazione attiva. Il concetto di reattività cerebrovascolare spiega inoltre come le variazioni della pressione arteriosa, e dunque anche della pressione di perfusione cerebrale, abbiano importanti effetti sulla pressione intracranica¹².

In un modello esplicativo Rosner illustra come l'aumento della PPC nel range pressorio in cui agisce l'autoregolazione, causi in circa 5 – 15 secondi una vasocostrizione compensatoria, una riduzione del compartimento ematico intracerebrale e dunque una diminuzione della PIC. Quando la PPC diminuisce, invece, la PIC aumenterà per la vasodilatazione che si crea a livello del letto arteriolare¹⁴. Questa capacità vasodilatatoria raggiunge il suo massimo a pressioni arteriose sotto il limite inferiore in cui agisce l'autoregolazione¹⁵. Autoregolazione cerebrovascolare e reattività vascolare, dunque, non possono essere considerati dei sinonimi.

L'autoregolazione può risultare alterata in molte condizioni patologiche, ad esempio nei traumi cranici, nelle emorragie intracraniche o nelle emorragie subaracnoidee. I meccanismi che la possono inficiare sono ancora in parte ignoti. Negli animali si è visto come la vasoparalisi indotta dall'ischemia possa abolire l'autoregolazione. Altri possibili meccanismi legati all'ischemia sono: il vasospasmo, la stasi eritrocitaria e leucocitaria, la produzione di radicali liberi, le disfunzioni del canale del potassio, l'aumento di endotelina e di ossido nitrico¹⁶⁻¹⁷.

Una situazione di dis-autoregolazione è associata ad una suscettibilità a condizioni iperemiche ed ischemiche e, come dimostrato in diversi studi, ad un peggiore outcome dopo trauma cranico.¹⁸⁻¹⁹⁻

20-21

Da ciò deriva l'importanza di accertare la presenza dell'autoregolazione cerebrale nei pazienti affetti da patologie neurologiche acute in una Unità di Terapia Intensiva.

3. IL TRAUMA CRANICO

3.1. Epidemiologia generale del trauma in Italia

Il trauma nei paesi occidentali è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori e la prima causa nella popolazione al di sotto dei 45 anni; poiché interessa prevalentemente le fasce di popolazione attiva esso costituisce, quindi, un enorme costo sociale²². In molti traumatizzati residuano, inoltre, condizioni invalidanti che aggravano ulteriormente le sequele negative sia sul piano umano che economico per il paziente e i suoi familiari, con notevoli costi sociali.

Dati relativi alle dimissioni ospedaliere dell'anno 2003 in Italia quantificano che il numero di dimessi per trauma è risultato 1.143.305 (il 9,18% di tutte le SDO). Se si considerano i pazienti che hanno subito un periodo di ventilazione meccanica e/o tracheotomia, si ottiene un valore di 25.038 pari al 2,19% del totale. Si deduce che il numero dei traumatismi con una gravità tale da richiedere un ricovero presso una terapia intensiva per necessità di assistenza respiratoria è limitato, quantificabile in 445 casi ogni milione di abitanti/anno²³.

Per quanto concerne la mortalità per trauma ottenibile dalle SDO e dalle schede ISTAT e dagli organi di Polizia per i deceduti al di fuori dei luoghi di cura (con le approssimazioni legate alle modalità di compilazione), i dati relativi agli incidenti stradali indicano un lento decremento a partire dalla fine degli anni '80, ma il "peso sociale" di questo fenomeno rimane molto rilevante con un quadro che comporta in Italia 6.800 morti, 170.000 ricoveri, oltre 600.000 prestazioni di pronto soccorso ogni anno. Anche il fenomeno degli incidenti domestici e del tempo libero mostra un impatto consistente sullo stato di salute della popolazione, con 5.900 morti, che coinvolgono soprattutto ultrasessantacinquenni e donne. Si stima che circa la metà di questi incidenti siano incidenti domestici.

Per quanto riguarda gli infortuni sul lavoro i dati più recenti delle denunce di infortunio mostrano un aumento costante negli ultimi anni ed un numero di decessi pari a circa 1.300 all'anno. I settori con più elevato indice di frequenza per gli infortuni mortali risultano essere quello minerario, dei trasporti e delle costruzioni, con livelli di rischio molto accentuati rispetto alla media. Infine, vanno annoverati circa 5.000 morti all'anno derivati da violenza privata o autolesione. Tali dati, derivanti dai registri di Polizia giudiziaria risultano probabilmente sottostimati in quanto non tengono conto dei decessi tardivi occorsi dopo il ricovero ospedaliero. È di particolare rilievo il riscontro di un aumento dei decessi per suicidio che interessano particolarmente la popolazione femminile ultrasessantacinquenne, soprattutto nell'ambito delle grandi metropoli²³.

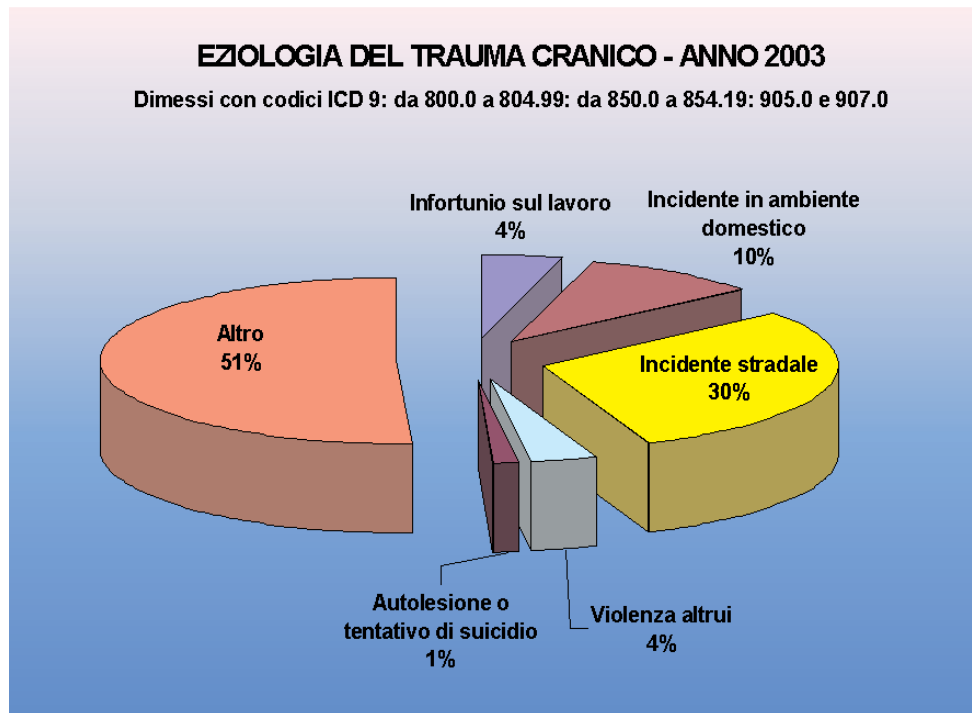


Fig. 3.1 eziologia del trauma cranico (fonte ASSR-Trauma Cranico)

La causa più frequente di decesso a seguito di un evento traumatico è il trauma cranico.

Il decesso si verifica prevalentemente nelle prime fasi di assistenza in sede pre-ospedaliera o immediatamente dopo il ricovero, in genere per lesioni incompatibili con la sopravvivenza o per mancata tempestività nel supporto delle funzioni vitali. In un'analisi su 271 ricoveri consecutivi per trauma maggiore presso un Dipartimento d'Urgenza Italiano con Trauma Service nel corso di nove mesi²⁴, lesioni craniocerebrali significative sono state riscontrate nel 24% dei sopravvissuti e nel 61% dei deceduti. Il trauma cranico isolato o concomitante con condizioni di instabilità ha rappresentato la causa del 62% dei decessi. Tali dati sono sovrapponibili a quanto riportato in altri studi epidemiologici internazionali di recente pubblicazione.²⁵ La regione Lombardia si attesta al primo posto in Italia per numero di dimissioni di traumi cranici, 23.109 nell'anno 2000 e 19.749 nel 2003 a fronte di un numero totale di dimissioni in Italia di 160.557 nel 2000 e 140.639 nel 2003 (-12.4%).

Per quanto concerne la gravità del trauma sulla base di una recente metanalisi²⁶ si stima che il rapporto tra trauma cranico severo, moderato, e lieve è 1:1,5::22. Dall'analisi delle SDO 2003 non è possibile derivare dati certi. Considerando solo le 135.874 dimissioni dopo ricovero ordinario i pazienti con trauma cranico che hanno subito ventilazione meccanica o tracheotomia sono stati 6.157. Tale numero corrisponde al 4,53% del totale. Confrontando con la percentuale di pazienti ventilati sulla popolazione ospedaliera generale di traumatizzati (2,19%) è possibile dedurre che

l'ospedalizzazione per trauma cranico riconosce una percentuale doppia di accessi a strutture di terapia intensiva per necessità di assistenza respiratoria. Inoltre, se da un lato vi è una riduzione del 12,4% dei ricoveri per trauma cranico, dall'altro è possibile individuare un aumento della complessità dei pazienti ospedalizzati.

Secondo Servadei et al.²⁷ ogni 100.000 residenti si registrano annualmente 38 pazienti ricoverati con lesioni post-traumatiche intracraniche e sono necessari 11 interventi neurochirurgici. Le lesioni intracraniche più frequenti sono gli ematomi subdurali, seguiti da ematomi extradurali e da lesioni intraparenchimali mentre i pazienti che richiedono un accesso alle strutture di terapia intensiva e/o un intervento neurochirurgico rappresentano verosimilmente il 4-7%.

La distribuzione per età dimostra due picchi: uno tra i 16 ed i 35 anni ed uno, meno pronunciato, dopo i 70 anni.

Appare già elevata l'incidenza in età infantile, nelle età comprese tra 0 e 1 anno e tra 2 e 5 anni. Viene segnalato ovunque in Europa²⁸ un aumento dell'incidenza del trauma cranico in età avanzata con necessità di ospedalizzazioni almeno quattro volte più prolungate di quelle in età pediatrica.

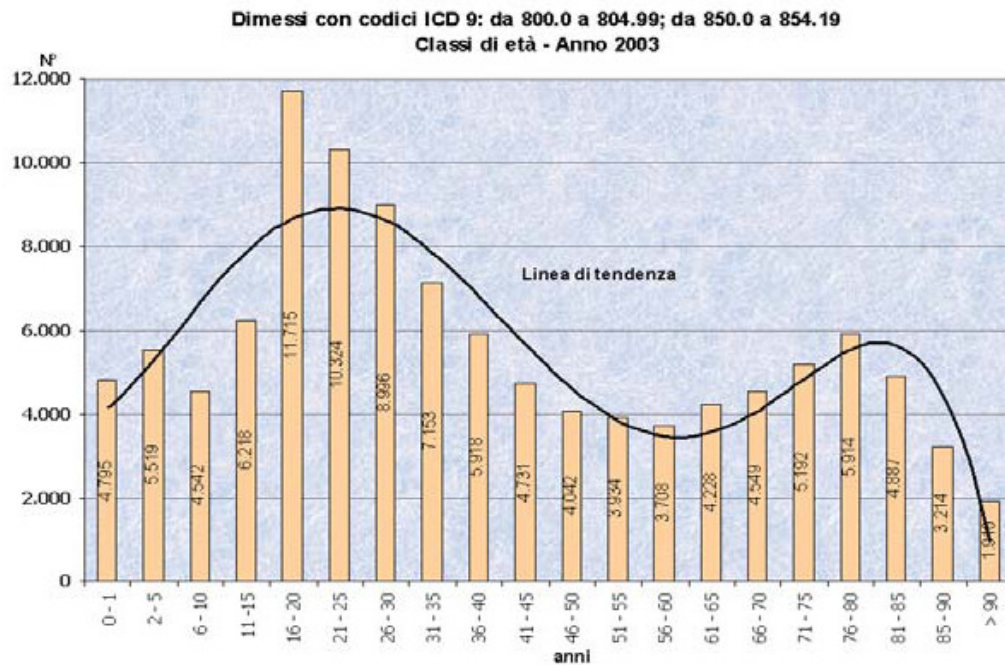


Fig 3.2 trauma cranico: distribuzione per età

Le cause di trauma cranico più frequentemente appaiono essere gli incidenti stradali (29,9%), seguiti dagli incidenti (prevalentemente cadute) in ambito domestico e per attività del tempo libero (9,8%), dagli atti di violenza altrui (4%) o autoinflitta (1%) e dagli infortuni (anch'essi per lo più cadute) sul lavoro (4%).

Dai lavori pubblicati negli ultimi 5 anni si conferma una prevalenza degli incidenti stradali in Italia²⁷, Germania²⁸ e Francia²⁹, con una maggior incidenza dei traumi da precipitazione nei Paesi nordici³⁰ ed un incremento dei traumi da atti di violenza in alcune realtà urbane³¹.

Spesso è stata riportata un'associazione del trauma cranico con l'intossicazione da alcool³², con percentuali variabili dal 24% della Norvegia, al 29% della Danimarca, sino al 51% della Spagna.

Nel 2003 i pazienti con trauma cranico deceduti, tra quelli ricoverati, sono stati complessivamente 2.851 (2.367 con trauma cranico nel campo diagnosi principale) con una mortalità ospedaliera sulla popolazione generale di 4,1/105/anno.

Le regioni con mortalità più elevata sono state il Friuli Venezia Giulia e l'Emilia Romagna, mentre Campania e Calabria presentano la mortalità più bassa. I dati di mortalità ospedaliera possono essere imprecisi in quanto non tengono conto dei decessi dovuti a lesioni concomitanti in distretti diversi da quello cranio-cerebrale ed a comorbilità significative.

Inoltre dalle SDO non è possibile avere un dato di mortalità globale, comprendente anche gli eventi fatali prima dell'ammissione ad un Ospedale. Dai dati della letteratura europea recente si rileva una mortalità generale (*overall case fatality rate*) mediamente di 11 deceduti ogni 100 soggetti con trauma cranico, contro una mortalità ospedaliera (*hospital case fatality rate*) intorno ai 3 casi su 100³³.

Per quanto concerne infine gli esiti invalidanti, dalla valutazione delle SDO del 2003 (limitandosi alle 111.485 con trauma cranico nel campo diagnosi principale), considerando le modalità di dimissione, si osserva che il 2,12% dei pazienti è deceduto, il 91,53 % è tornato al proprio domicilio, mentre il restante 6,35% aveva ulteriori necessità di cura, fornite loro con diverse modalità. Nella maggioranza dei casi (65,84%) si è trattato di trasferimenti ad altri ospedali per acuti, verosimilmente per prosecuzione di cure non possibili nella sede del primo ricovero.

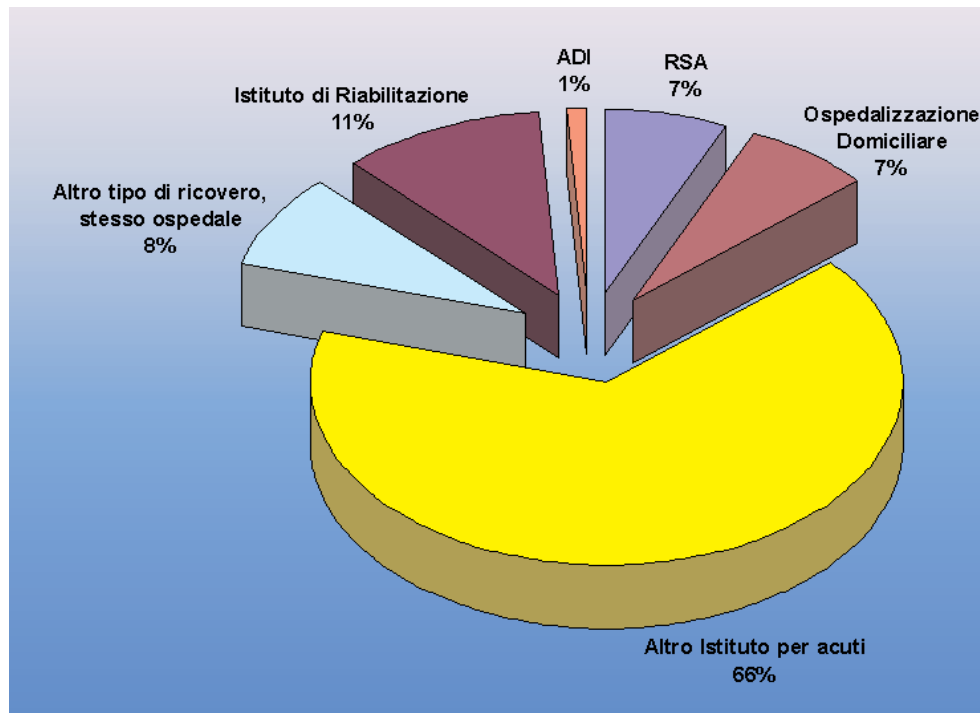


Fig.3.3 reparti di trasferimento alla dimissione dalla Terapia Intensiva

Concludendo si può affermare che il ricovero per trauma cranico ha subito una progressiva riduzione, come del resto in generale il ricovero per trauma, verosimilmente grazie alle campagne di prevenzione primaria ed alla sempre maggior diffusione dei mezzi di prevenzione secondaria. Il trauma cranico interessa una popolazione giovane ed in età produttiva, ma sta aumentando il numero di anziani ricoverati per tale problematica, spesso gravati da importanti comorbidità. La miglior efficienza dei sistemi pre-ospedalieri e l'incremento dei casi tra gli anziani determinano, probabilmente, l'aumento di complessità dei casi ricoverati, che giustifica l'incremento dei pazienti che richiedono un trattamento intensivo.

3.2. Fisiopatologia del trauma cranico- l'energia traumatica-

Il trauma cranico costituisce uno dei problemi di più frequente riscontro da parte dell'Anestesista –Rianimatore nel soccorso extraospedaliero, nel trasporto, nei Dipartimenti di Emergenza e Accettazione (DEA / pronto soccorso) e nelle Unità di Terapia Intensiva (T.I).

Le lesioni che conseguono al trauma sono provocate dall'energia che si trasmette sulle strutture ossee, nervose e vascolari che costituiscono il cranio nel suo insieme. Tale energia meccanica si distribuisce progressivamente dalla superficie in profondità in modo direttamente proporzionale alla sua entità (Teoria Centripeta).

Per energie di minore entità infatti il danno si localizza prevalentemente alle strutture corticali e sottocorticali, mentre per energie di entità maggiore il danno conseguente si estende alle strutture più profonde. Per la diversa densità, morfologia e struttura delle componenti del cranio possono esservi lesioni estremamente diverse e più o meno gravi a seconda dell'entità dell'energia meccanica applicata, dalla direzione della stessa e della sede su cui si trasmette. Da qui l'importanza sostanziale della dinamica con cui è avvenuto l'evento traumatico.

Due sono i meccanismi fisiopatologici determinanti del danno:

- L'impatto diretto
- Il trauma da accelerazione – decelerazione

Il primo meccanismo determina una lesione diretta sul tessuto cerebrale sottostante al punto di impatto provocando essenzialmente LESIONI FOCALI: fratture e/o affondamento della scatola cranica, lesioni vascolari come, ad esempio, la lacerazione dell'arteria meningea media, determinante ematoma extradurale e contusioni del parenchima cerebrale.

Il secondo meccanismo invece determina una vera e propria “oscillazione”, una sorta di “scuotimento” del cervello nel suo insieme all'interno della scatola cranica fino a quando l'energia applicata non si sia dissipata interamente. Ne consegue una vera e propria deformazione di tutte le strutture che costituiscono l'encefalo e la presenza sia di LESIONI FOCALI (strappamento delle vene a ponte con ematoma sottodurale e contusioni), ma anche LESIONI DIFFUSE: la lesione assonale diffusa o Diffuse Axonal Injury ed il rigonfiamento o edema cerebrale (“Swelling”).

In alcune situazioni tale distinzione può non essere così rigorosamente sostenibile poiché l'evento traumatico può essere di entità tale da determinare una vera e propria sovrapposizione dei due meccanismi².

3.3. Lesioni cerebrali da trauma cranico

3.3.1. Le lesioni focali

Vengono considerate come lesioni focali:

- Lesioni del cuoio capelluto e fratture craniche;
- Contusioni cerebrali;
- Lesioni emorragiche: ematoma epidurale, ematoma subdurale, emorragia subaracnoidea, emorragia intraparenchimale / intraventricolare;
- Edema cerebrale focale.

Lesioni del cuoio capelluto e del cranio osseo

Le lacerazioni del cuoio capelluto sono assai spesso causa di un sanguinamento copioso e rappresentano altresì una fonte potenzialmente pericolosa di infezione. La presenza di una frattura delle strutture ossee del cranio indica che l'impatto è avvenuto a causa di una forza notevolmente intensa, anche se il parenchima può essere risparmiato³⁴.

Al contrario, se consideriamo i traumi cranici fatali, la letteratura riporta che solo una quota di essi (poco superiore al 50%) si associa a fratture craniche³⁴.

La maggior parte delle fratture è conosciuta con il termine anglosassone di *"fissure fractures"*: si tratta di fratture che possono estendersi fino a raggiungere anche la base cranica, ma che non attraversano l'osso a tutto spessore.

Altre fratture possono attraversare tutto lo spessore osseo ed essere *"frammentarie"* se determinano il distacco di piccole porzioni ossee lungo la rima di frattura.

L'impatto contro piccoli oggetti, soprattutto se di forma irregolare dà origine alle cosiddette *"depressed fractures"*, ossia a fratture determinanti una depressione, un avvallamento della superficie ossea coinvolta. Tali fratture si definiscono *"composte"* se vi è associata una lacerazione del cuoio capelluto.

Il termine *"hinge fracture"* indica una frattura che attraversa la base cranica fino ad estendersi in corrispondenza della regione posteriore della fossa pituitaria: è indicativa di un grave danno.

Il termine *"contrecoup fracture"* indica una frattura "da contraccolpo" quale, ad esempio, quella che coinvolge le volte orbitarie in caso di una caduta dall'occipite.

Esiste anche una classificazione, usata prevalentemente nell'ambito della medicina legale (diagnosi anatomico – patologica) che distingue³⁵:

- fratture della sola *lamina interna*: i limiti di elasticità della parete sono superati, ma l'intensità lesiva è relativamente modesta; si può avere una semplice incrinatura, per lo più limitata alla sola lamina interna, detta "vitrea" perché ritenuta più fragile;
- fratture *equatoriali*: definite tali per la disposizione parallela ad un equatore dello sferoide cranico; sono fratture di forma circolare e si verificano se l'intensità lesiva è maggiore;
- fratture a bersaglio: si tratta di fratture equatoriali multiple, concentriche, per effetto di successivo e rapidissimo adattamento fratturativi di zone sempre più ampie della parte colpita;
- fratture *meridianiche*: si dipartono dal centro della zona colpita, dirigendosi al punto diametralmente opposto; la loro direzione indica il senso nel quale ha agito la violenza meccanica. Tali fratture sono dovute alla riduzione di un diametro dello sferoide cranico ed al contemporaneo aumento del diametro perpendicolare ad esso, con effetto di strappamento della teca cranica; pertanto, per il loro meccanismo di produzione, le fratture meridianiche sono anche dette fratture "da trazione" o "da strappamento";
- fratture *a tela di ragno*: frequentemente i meccanismi che determinano appiattimento locale e deformazione in toto dello sferoide cranico si effettuano simultaneamente ed allora il complesso delle fratture viene ad avere un aspetto che ricorda la tela di un ragno, per il coesistere di rime circolari concentriche e rime radiali centrifughe.

Dal punto di vista clinico le fratture della base cranica determinano la fuoriuscita di liquido cerebrospinale attraverso il padiglione auricolare (*otorrea*) in caso di interessamento, ad esempio, dell'orecchio medio, oppure direttamente dalle cavità nasali (*rinorrea*) in caso di coinvolgimento della fossa cranica anteriore; se dalle stesse strutture fuoriesce sangue si parla rispettivamente di otorragia e rinorragia. Tali soluzioni di continuo della scatola cranica possono essere causa di pericolose di infezioni.

Contusioni cerebrali

Come per le fratture, anche le contusioni si realizzano nel momento stesso del trauma e si formano in seguito all'impatto della superficie del parenchima cerebrale contro protuberanze ossee in corrispondenza della teca cranica. Per questo motivo hanno una tipica distribuzione spaziale, localizzandosi principalmente: ai poli frontali, lungo le superfici orbitali dei lobi frontali, lungo la corteccia al di sopra e al di sotto la scissura del Silvio, ai poli temporali, lungo le superfici sottostanti ai poli temporali, e seppur meno frequentemente, lungo la volta del

cervelletto. Le contusioni cerebrali si possono riscontrare anche in diretta associazione con fratture depresse della volta cranica.

Diverse denominazioni sono usate per descrivere le contusioni cerebrali:

- *coup*: contusioni a livello della sede d'impatto
- *contrecoup*: contusioni diametralmente opposte alla sede d'impatto
- *herniation contusion*: foci emorragici a livello del processo uncinato o delle tonsille cerebellari conseguentemente al danno contro il tentorio o il forame magno al momento del trauma.

Lesioni emorragiche

- Ematoma epidurale

Noto anche come ematoma extradurale, esso ha un tasso di incidenza che oscilla tra lo 0.2% e il 12% di tutti i traumi cranici. Nella maggior parte dei casi e nel soggetto giovane adulto, si forma come conseguenza di una frattura cranica che comporta una rottura dell'arteria meningea media, mentre nel bambino può formarsi pur in assenza di frattura. I dati epidemiologici riportano una frequenza maggiore nel soggetto di sesso maschile e generalmente in età antecedente ai 60 anni, verosimilmente per la maggior adesione della dura madre alla teca cranica con l'avanzare dell'età. L'arteria meningea media è il vaso principalmente coinvolto, insieme alle sue branche principali, poiché decorre attraversando la superficie squamosa dell'osso temporale, una zona frequentemente coinvolta nel trauma; come conseguenza si forma un ematoma localizzato in sede temporoparietale. Clinicamente il paziente può presentarsi dapprima vigile e collaborante con sensorio integro e successivamente deteriorarsi in modo rapido in un vero e proprio stato di coma. Tipica quindi, seppur non esclusiva, l'evoluzione in due tempi (intervallo lucido dapprima, perdita di coscienza poi; fenomeno noto anche come *"Talk and Die"*). Invero, il 9% dei pazienti perde coscienza immediatamente dopo il trauma. Alla TC l'ematoma epidurale appare come un'area di iperdensità omogenea (o con un'ipodensità centrale in caso di sanguinamento attivo) di forma biconvessa. tale forma è peculiare ed è dovuta allo scollamento della dura saldamente adesa alla teca cranica ad opera del sanguinamento arterioso. L'ematoma epidurale raggiunge la sua dimensione finale in 6-8 ore e può non dare manifestazione clinica di sé precocemente; in altri casi, se non si interviene con una rapida evacuazione può, accrescendosi, determinare uno shift della linea mediana, una distorsione del tronco dell'encefalo, la sua compressione ed erniazione attraverso il tentorio. Nel caso di un sanguinamento attivo l'evacuazione chirurgica permette la rapida decompressione del parenchima cerebrale, la normale riespansione dei ventricoli e delle cisterne ed il ritorno in asse della linea mediana³⁶.

- **Ematoma subdurale acuto**

L'ematoma subdurale acuto si riscontra in circa l'1% di tutti i traumi cranici e nel 5-10% dei traumi cranici gravi; colpisce più frequentemente il soggetto di sesso maschile nella fascia d'età compresa tra i 40-45 anni. Si verifica spesso in traumi da precipitazione o in incidenti della strada in seguito a rapide accelerazioni – decelerazioni.

Il principale meccanismo d'azione è rappresentato dallo stiramento e dallo strappamento provocato dall'energia traumatica delle *“vene a ponte”*, vasi che decorrono dall'angolo dorsale degli emisferi cerebrali fino in corrispondenza del seno sagittale.

L'ematoma subdurale acuto rappresenta a tutt'oggi una tra le più gravi lesioni post – traumatiche. La gravità di questa lesione risiede nel fatto che spesso vi si associa una sofferenza parenchimale diffusa. Tra i fattori che rendono la prognosi peggiore vi sono l'associazione di ematoma subdurale con lesioni parenchimali da impatto e con fenomeni di vasoparalisi conseguenti alla brusca accelerazione e decelerazione responsabili del rigonfiamento cerebrale diffuso. Dal punto di vista clinico il paziente può presentarsi in fase iniziale con un sensorio integro e deteriorarsi rapidamente con l'aumento di volume della lesione e la comparsa di rigonfiamento cerebrale. In questo caso il paziente potrà manifestare anisocoria, vomito a getto e rapido decadimento dello stato di coscienza. L'evoluzione temporale del quadro clinico e le sue specifiche modalità di presentazione dipendono dal lato coinvolto, dalla sede della lesione, dal grado di sanguinamento e dal grado della lesione parenchimale cerebrale sottostante. Alla TC l'ematoma appare come una lesione iperdensa di forma concava – convessa con concomitanti segni di rigonfiamento cerebrale (compressione dei ventricoli, delle cisterne della base, oblitterazione dei solchi cerebrali) e shift della linea mediana con compressione del tronco dell'encefalo ed eventuale ernia transtentoriale. La caratteristica principale dell'ematoma subdurale è che può esservi una sproporzione, anche significativa, tra l'entità dello shift e le dimensioni dell'ematoma stesso. Per questo motivo l'evacuazione chirurgica deve essere fatta il più precocemente possibile; alcuni studi infatti dimostrano come vi sia un aumento significativo della mortalità se l'intervento viene fatto nel periodo successivo alle 2 ore dall'evento traumatico³⁷. La spiegazione di tale gravità sembra correlarsi a quello stato di sofferenza parenchimale diffusa che rende l'encefalo nella sua interezza più suscettibile anche a variazioni di volume e di pressione intracranica seppur minime. Per lesioni di lieve entità senza segni di rilevante rigonfiamento cerebrale si può adottare una strategia terapeutica di tipo conservativo, con ricovero del paziente in Unità di Terapia Intensiva Neurologica con monitoraggio in continuo della pressione intracranica, l'esecuzione seriata di TC e garantendo una continua valutazione dello stato clinico del paziente per eventuale indicazione

ad un intervento chirurgico. Ciò richiede la collaborazione e la compartecipazione di un'equipe multidisciplinare esperta e qualificata nella gestione di tali pazienti³⁸.

- **Emorragia subaracnoidea post-traumatica**

Il meccanismo fisiopatologico causale dell'emorragia subaracnoidea (ESA) post-traumatica è la brusca accelerazione-decelerazione determinante scappamento e stiramento dei piccoli vasi piali e della aracnoide. In presenza di un sospetto clinico di emorragia subaracnoidea l'esame di scelta è la TC, in grado di svelare anche minime quantità di sangue subaracnoideo, a differenza della RM, che in fase acuta è negativa. Nell'ESA alla TC l'ipodensità della liquor degli spazi subaracnoidei è sostituita dall'iperdensità del sangue che riempie i solchi cerebrali e le cisterne basali. Come conseguenza del trauma sono più frequentemente coinvolte la cisterna interpeduncolare e la scissura del Silvio. Anche in questo caso la lesione è evolutiva: il riversamento di sangue nello spazio subaracnoideo può interferire con la circolazione ed il turn-over del liquor cerebrospinale determinando l'insorgenza di idrocefalo³⁹. Dal punto di vista clinico diversi studi hanno dimostrato che l'ESA post-traumatica costituisce un fattore indipendente in termini prognostici. Infatti i pazienti che sviluppano ESA post-traumatica hanno un outcome peggiore rispetto a quelli che non la sviluppano⁴⁰.

- **Ematoma intraparenchimale**

L'ematoma intraparenchimale ha un tasso di incidenza che oscilla tra il 2% e il 16% di tutti i traumi cranici. Il meccanismo fisiopatologico essenziale responsabile della sua formazione è la brusca accelerazione-decelerazione con lesioni da *shear-strain* che coinvolgono sia la sostanza bianca, specialmente in sede frontotemporale-occipitale-cerebellare posteriore, sia i gangli della base che le arterie parenchimali; dallo strappamento e dalla rottura di queste ultime deriva il sanguinamento. La lesione difficilmente si manifesta isolata ma è più frequente l'associazione con contusioni cerebrali e fratture craniche. È fondamentale, in questi casi, il controllo seriato del paziente attraverso un adeguato studio neuro-radiologico poiché si tratta di lesioni evolutive.

Le condizioni cliniche del paziente sono altamente variabili e dipendono dall'estensione dell'ematoma e da eventuali lesioni associate: il paziente può presentarsi in pronto soccorso assolutamente vigile e collaborante e deteriorarsi neurologicamente nel corso delle ore successive in seguito a fenomeni di edema cerebrale o ad estensione dell'ematoma stesso.

Vi sono alcuni casi particolari in cui l'ematoma non si sviluppa se non a distanza di 24-48 ore dal trauma; queste lesioni sono meglio note come "*delayed haematoma*", ma la loro patogenesi rimane tuttora incerta. La diagnosi specifica della lesione prevede l'esecuzione di una TC encefalo che

mostrerà una lesione iperintensa a limiti definiti, e dimensione variabile a seconda del vaso coinvolto.

In presenza di ematoma alla gestione rianimatoria e chirurgica può diventare assai impegnativa; vista le volubilità sarà indispensabile il monitoraggio clinico continuo, eventualmente quello della pressione intracranica e un adeguato follow-up neuroradiologico. Il trattamento chirurgico si impone non appena la pressione intracranica resta superiore ai 20 mmHg nonostante la terapia medica massimale⁴¹.

3.3.2 Le lesioni diffuse

- Danno assonale diffuso (DAI);
- Edema cerebrale diffuso.

Danno assonale diffuso DAI

Il danno assonale diffuso si instaura nel momento stesso in cui si verifica l'evento traumatico; è una causa frequente di coma e di gravi disabilità a lungo termine.

Dal punto di vista fisiopatologico nel danno assonale diffuso vi è un'ampia distruzione e degenerazione degli assoni attribuibile allo strappamento e allo stiramento che si esercita sugli assoni stessi al momento di una brusca accelerazione-decelerazione dovuto alla differente densità e resistenza della sostanza bianca rispetto al sostanza grigia.

Se l'energia lesiva è di intensità lieve la distrazione degli assoni si associa alla sola e transitoria alterazione dell'impedenza e della capacità di trasmissione del segnale nervoso, determinando un danno funzionale reversibile con conservazione dell'integrità strutturale ed anatomica.

Se, al contrario, l'energia lesiva è di intensità maggiore la distrazione degli assoni si associa a scappamento e sezione della popolazione neuronale coinvolta determinando un danno non solo funzionale ma anche anatomico con assonotmesi.

Le sedi più frequentemente coinvolte sono al quadrante dorso laterale del mesencefalo o i quadranti rostrali del tronco encefalico, il corpo calloso ed i centri semi ovali. Le lesioni situate a livello del corpo calloso e del tronco encefalico, anche se di piccole dimensioni possono essere identificate con le tecniche di neuroimaging poiché determinano un coinvolgimento delle strutture vascolari adiacenti, anch'essi sensibili a forza di trazione e stiramento. Le lesioni microscopiche possono essere individuate solo post mortem ed infatti la diagnosi specifica e certa di danno diffuso agli assoni può essere fatta solo con un opportuno esame anatomopatologico. Il termine "*gliding contusion*" è usato per descrivere foci emorragici a livello della sostanza bianca para-sagittale e dei piani profondi della corteccia adiacente che sono spesso bilaterali e possono espandersi fino a formare un sottile ematoma lentiforme. Il meccanismo fatto genetico che porta alla sua formazione sembra consistere nel fatto che l'angolo dorsale di ogni emisfero è saldamente ancorato alla dura madre dalle granulazioni aracnoidali del Pacchioni, allorché nel momento in cui il encefalo è scosso dall'energia traumatica, il tessuto sotto corticale scivola più della sopostante corteccia.

questi tipi di conclusioni sono tipiche del soggetto adulto e non del bambino; in questa fascia d'età il trauma produce, infatti, per impatto diretto, veri e propri scappamenti di cellule neuronali alla corteccia della sostanza bianca, particolarmente a livello dei lobi temporali e frontali.

Nei pazienti con grave DAI che sopravvivono per un periodo di tempo limitato (giorni) è possibile identificare all'osservazione microscopica un numero assai vasto di bulbi assonali o “*retraction balls*” nel contesto di entrambi gli emisferi cerebrali, del tronco encefalico e del cervelletto. Questi si possono visualizzare chiaramente in sezioni colorate con Ematossilina-Eosina sotto forma di piccole masse rotondeggianti eosinofile o è possibile identificarli all'impregnazione argantica che colora la mielina.

Le sedi in cui si identificano bulbi assonali più numerosi sono la sostanza bianca para sagittale, il corpo calloso, il tronco dell'encefalo, i peduncoli cerebellari superiori, il lemnisco mediale e le fibre corticospinali.

Nei pazienti che sopravvivono diverse settimane a distanza dal trauma la caratteristica anatomopatologica principale è la presenza di *clusters* di microglia nella sostanza bianca, identificabili con la colorazione Cresyl Violetto.

Nei pazienti che sopravvivono invece per diversi mesi in stato vegetativo è possibile identificare la degenerazione di estesi tratti di fibre negli emisferi cerebrali, del tronco dell'encefalo e del midollo spinale, particolarmente nelle fibre corticospinali e nel lemnisco mediale. Queste lesioni sono facilmente identificabili utilizzando parametri di Marchi. Esiste un'altra stadiazione anatomopatologica del danno assonale diffuso:

- **Grado 1**= Le alterazioni si limitano all'evidenza di bulbi assonali dispersi nel contesto della sostanza bianca del parenchima cerebrale;
- **Grado 2**= In associazione alle lesioni evidenziabili del grado 1 è riconoscibile anche una lesione focale del corpo calloso;
- **Grado 3**= In aggiunta è evidenziabile una lesione del quadrante dorso laterale del tronco encefalico rostrale.

Macroscopicamente il danno assonale diffuso viene indirettamente diagnosticato alla TC sotto forma di lesioni emorragiche puntiformi, singole o multiple, unilaterali o bilaterali, note anche con il termine di petecchie emorragiche⁴².

Edema cerebrale diffuso

Questa lesione in corso di ischemia cerebrale riconosce una componente citotossica ed una vasogenica. L'edema citotossico è provocato dallo spostamento di acqua dallo spazio extra allo spazio intracellulare, conseguentemente all'ingresso massivo di ioni calcio e sodio ed in seguito ad alterazioni, inizialmente funzionali e poi strutturali, delle membrane neuronali. Si instaura precocemente nelle aree cerebrali del territorio colpito, ove l'ischemia è più grave.

L'edema vasogenico per contro si manifesta tardivamente ed è provocato sia dall'alterazione vasale che della barriera ematoencefalica e dalla vasodilatazione

Il fenomeno è più evidente, ma non esclusivo, nelle zone periferiche del territorio infartuato e nei casi di riperfusione.

3.3.2. Classificazione del danno cerebrale con Tomografia Computerizzata (TC) sec. Marshall

Marshall et al. hanno elaborato una classificazione neuroradiologica del danno cerebrale attraverso la TC, la quale si focalizza principalmente sulla presenza o l'assenza di una lesione determinante effetto massa e distingue forme di danno assonale diffuso facendo riferimento a segni di ipertensione intracranica (ad esempio: compressione delle cisterne della base e shift della linea mediana). Tale classificazione costituisce tutt'oggi un importante parametro di riferimento per l'identificazione indiretta, in vivo, di danno assonale diffuso.

Si riconoscono 4 gradi (I-IV) di danno diffuso:

GRADO I	Assenza di patologia identificabile alla TC;
GRADO IIa	Singola lesione emorragica. Cisterne presenti shift della linea mediana da 0-5 mm, in assenza di lesioni con densità > 25 cc. in questa categoria si includono anche fratture craniche con dislocazione di frammenti ossei e corpi estranei;
GRADO IIb	Lesioni emorragiche ≥ 2 unilaterali. Cisterne presenti, shift della linea mediana di 0-5 mm, in assenza di lesioni con densità > 25 cc. in questa categoria si includono anche fratture craniche con dislocazione di frammenti ossei e corpi estranei;
GRADO IIc	Lesioni emorragiche bilaterali. Cisterne presenti, shift della linea mediana di 0-5 mm, in assenza di lesioni con densità > 25 cc. in questa categoria si includono anche fratture craniche con dislocazione di frammenti ossei e corpi estranei;
GRADO III	DAI + rigonfiamento cerebrale o "swelling". Cisterne compresse o assenti, shift della linea mediana di 0-5 mm, in assenza di lesioni con densità > 25 cc;
GRADO IV	DAI+ shift della linea mediana > 5 mm, in assenza di lesioni con densità > 25 cc.

Tab. 3.1 Classificazione del danno cerebrale sec Marshall, danno diffuso

Si riconoscono due gradi di danno focale (V-VI):

GRADO Va	Lesione determinante effetto-massa evacuata chirurgicamente, ematoma extradurale;
GRADO Vb	Lesione determinante effetto massa evacuata chirurgicamente, ematoma subdurale;
GRADO Vc	Lesione determinante effetto massa evacuata chirurgicamente, ematoma intracerebrale;
GRADO Vd	Lesioni ≥ 2 determinanti effetto massa evacuate chirurgicamente;
GRADO Via	Lesione non evacuata determinante effetto massa, ematoma extradurale con densita' > 25 cc non evacuata chirurgicamente;
GRADO VI b	Lesione non evacuata determinante effetto massa, ematoma subdurale con densita' > 25 cc non evacuata chirurgicamente;
GRADO VI c	Lesione non evacuata determinante effetto massa, ematoma intraparenchimale con densita' > 25 cc non evacuata chirurgicamente;
GRADO VI d	Lesioni ≥ 2 determinanti effetto massa non evacuate chirurgicamente ⁴³

Tab. 3.2 Classificazione del danno cerebrale sec. Marshall, danno focale

3.3.3. Classificazione del danno cerebrale con Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La classificazione delle lesioni traumatiche è stata proposta nel 1991, attraverso l'utilizzo della TC encefalo. Tuttavia la TC non consente di visualizzare tutte le lesioni, specialmente quelle che hanno sede a livello del tronco dell'encefalo che invece possono essere identificate ricorrendo alla RMN. Firsching e collaboratori⁴⁴ hanno così elaborato un'ulteriore classificazione distinguendo le lesioni sopratentoriali da quelle del tronco encefalico e suddividendole in 4 gradi:

- **Grado 1** = lesioni esclusivamente sopratentoriali;
- **Grado 2** = lesioni unilaterali a qualsiasi livello del tronco dell'encefalo con o senza la presenza di lesioni sopratentoriali;
- **Grado 3** = lesioni bilaterali del mesencefalo con o senza la presenza di lesioni sopratentoriali;
- **Grado 4** = lesioni bilaterali del ponte con o senza la presenza di lesioni sopratentoriali.

Firsching ha inoltre dimostrato che il tasso di mortalità aumenta del 14% passando da lesioni di grado 1 a lesioni di grado 4 e che la durata dello stato di coma è significativamente correlata alla diversa localizzazione delle lesioni. Ad eccezione dei pazienti con lesioni bilaterali pontine, che generalmente decedono a causa della criticità del quadro cardiorespiratorio, la durata del coma aumenta in media da 3 giorni per le lesioni esclusivamente sopratentoriali a 13 giorni delle lesioni bilaterali del mesencefalo. Valutando l'outcome a distanza di circa 22 mesi dal trauma è possibile dimostrare una differenza importante nei pazienti con lesioni di grado I e II al Glasgow Outcome Score G.O.S.⁴⁵; infatti qualsiasi tipo di lesione localizzata al tronco dell'encefalo offre una minore probabilità di pieno recupero rispetto a una lesione puramente sopratentoriale.

Le lesioni del corpo calloso non sembrano invece essere correlate alla presenza di lesioni sopratentoriali o con altre lesioni al tronco dell'encefalo, ne sembrano essere statisticamente correlate con l'outcome, la durata del coma ed un aumentato tasso di mortalità.

Questo tipo di classificazione in RMN sembra quindi avere una importante rilevanza clinica per la sua significativa correlazione in termini di durata del coma, mortalità e prognosi. La RMN encefalo è senza dubbio, nei pazienti traumatizzati, una tecnica migliore rispetto alla TC encefalo per rivelare la presenza di lesioni in fossa cranica posteriore. In serie comparabili di pazienti comatosi la TC ha messo in evidenza lesioni del tronco dell'encefalo nell'8.8% dei casi, mentre la RMN ne ha dimostrato l'evidenza nel 57%⁴⁶. La RMN encefalo permette di identificare lesioni

cerebrali diffuse entro i primi giorni dall'evento traumatico che non sarebbero altrettanto rapidamente riconosciute ricorrendo ad altre tecniche di neuroimaging⁴⁴.

3.3.4. Altre forme di danno cerebrale post-traumatico

Nei pazienti che muoiono a distanza di minuti dal trauma l'esame autoptico dimostra la presenza di numerose petecchie emorragiche localizzate nel contesto di entrambi gli emisferi cerebrali più o meno diffuse omogeneamente nella sostanza bianca dei lobi frontali, temporali e del tronco dell'encefalo. L'insieme di queste lesioni è noto come “danno vascolare diffuso”⁴⁷. In alcuni casi può esservi un vero e proprio strappamento del tronco dell'encefalo a livello della giunzione ponto-midollare. Altre strutture possono andare incontro a strappamento al momento del trauma come ad esempio i nervi cranici e l'arteria carotide interna determinando la formazione di fistole carotico-cavernose post-traumatiche. Il trauma cranico può determinare anche alterazioni del peduncolo ipofisario con conseguente infarto del lobo anteriore dell'ipofisi causate dal coinvolgimento dei vasi del circolo portale ipofisario e ipotalamico.

In altre situazioni traumi diretti verso la parte craniale del collo, appena al di sotto dell'orecchio, possono causare strappamento e rottura dell'arteria vertebrale; questa lesione è rapidamente fatale e viene identificata all'esame autoptico per la presenza di emorragia subaracnoidea massiva in fossa cranica posteriore. Altri traumi al collo possono determinare dissezione a carico dell'arteria carotide interna, con conseguente trombosi ed infarto cerebrale⁴⁷.

3.4. Valutazione del quadro clinico, la Glasgow Coma Scale (GCS)

Per stabilire la gravità di un trauma cranico dal punto di vista clinico è necessario valutare precisamente lo stato di coscienza del paziente. A tale scopo lo strumento di riferimento è la Glasgow Coma Scale elaborata da Graham Teasdale e Bryan Jennet nel 1974⁴⁸, e successivamente modificata in “Glasgow Coma Score”⁴⁹ (GCS o punteggio del coma di Glasgow). La GCS definisce la gravità di diversi tipi di coma senza far riferimento a supposti danni anatomici e possiede altresì un importante valore prognostico: diversi studi hanno infatti permesso di dimostrare l'esistenza di una relazione tra GCS e mortalità⁵⁰.

La sua semplicità d'uso permette l'impiego anche da parte di personale non specializzato e la possibilità di un linguaggio comune fra sanitari, aspetto particolarmente importante nel periodo che intercorre fra il primo soccorso ed il definitivo ricovero del malato in un centro specialistico, fase nella quale una sistematica valutazione del GCS e delle sue variazioni fornisce un attendibile monitoraggio dell'evoluzione delle condizioni cliniche. Questo rende la GCS un sistema di valutazione utile anche in sede extraospedaliera, oltre che in ambiente ospedaliero.

Lo score può assumere tutti i valori da un minimo di 3 ad un massimo di 15 secondo la tabella seguente.

APERTURA degli OCCHI	RISPOSTA MOTORIA	RISPOSTA VERBALE
4 Spontanea 3 Alla chiamata 2 Allo stimolo doloroso 1 Nessuna	6 Esegue ordini semplici 5 Flette e localizza lo stimolo doloroso 4 Si retrae allo stimolo doloroso 3 Flessione anomala 2 Estensione anomala 1 Nessuna	5 Orientata 4 Confusa 3 Parole inappropriate 2 Suoni incomprensibili 1 Nessuna
A	B	C
Punteggio GCS = A+B+C		

Tab. 3.3 *Glasgow Coma Scale*

Apertura degli occhi:

- “*Spontanea*” (punti 4): il paziente mantiene spontaneamente gli occhi aperti. Eventuali lesioni a carico degli occhi o dei tessuti periorbitari che rendessero impossibile l'apertura degli occhi, renderebbero inattendibile l'esito del test e quindi l'assegnazione dello score;

- *“Alla chiamata”* (punti 3): il paziente ha gli occhi chiusi e li apre in risposta ad una richiesta specifica dell’operatore (esempio: “Apra gli occhi”). In caso di un primo esito negativo, ripetere la richiesta aumentando il tono di voce;
- *“Agli stimoli dolorosi”* (punti 2): se il paziente non apre gli occhi in seguito allo stimolo verbale, si esercita uno stimolo doloroso e si osserva se li apre in conseguenza dello stesso. Ciò deve essere ricercato con uno stimolo doloroso applicato alla radice degli arti inferiori o a livello del letto ungueale;
- *“Nessuna”* (punti 1): il paziente non reagisce affatto, non apre gli occhi a nessuno stimolo; bisogna tener conto del fatto che l’apertura degli occhi è di importanza cruciale per fare una distinzione tra il coma ed altri stati di non responsività (sindrome “locked-in, mutismo acinetico, stato vegetativo, stupore catatonico, etc.).

Risposta motoria:

- *“Esegue ordini semplici”* (punti 6): il paziente viene invitato ad eseguire un ordine semplice, come ad esempio stringere o sollevare le dita di una mano oppure protrudere la lingua. (NB: la risposta motoria potrebbe essere condizionata anche dalle lesioni traumatiche ripostate a carico degli arti).
- *“Flette e localizza lo stimolo doloroso”* (punti 5): il paziente identifica e cerca di allontanare la fonte del dolore, ad esempio afferrando la mano dell’operatore.
- *“Si retrae allo stimolo doloroso”* (punti 4): il paziente cerca di sottrarsi al dolore, ad esempio provando a scostarsene, ma senza localizzare la fonte del dolore stesso.
- *“Flessione anomala”* (punti 3): il paziente assume una postura in flessione anomala. Tale risposta è talora incorrettamente indicata come postura di decorticazione.
- *“Estensione anomala”* (punti 2): il paziente estende gli arti con movimento generalmente in intra-rotazione. Tale risposta è talora incorrettamente indicata come postura di decerebrazione.
- *“Nessuna”* (punti 1): le stimolazioni, anche ripetute, non provocano alcuna risposta.

Risposte diverse tra gli arti di destra e di sinistra indicano un danno cerebrale focale e sono importanti ai fini della diagnosi e del trattamento. Altrettanto importante è stimolare il paziente non solo a livello degli arti e del tronco, dove, in presenza di lesioni midollari, le risposte potrebbero essere assenti, ma anche lungo il decorso dei nervi cranici, ad esempio la regione sopraorbitaria o a livello dell’angolo mandibolare.

Risposta verbale:

- “*Orientata, appropriata*” (punti 5): il paziente è sveglio ed orientato, ricorda i propri dati anagrafici, il luogo in cui si trova, la data del giorno;
- “*Confusa*” (punti 4): il paziente può essere attento e rispondere discorsivamente, ma le risposte indicano vari gradi di disorientamento e confusione;
- “*Parole inappropriate*” (punti 3): il paziente pronuncia parole di senso compiuto che però non hanno alcuna relazione con le domande poste dall’operatore;
- “*Suoni incomprensibili*” (punti 2): il paziente emette mugolii, grugniti o lamenti senza alcuna parola riconoscibile;
- “*Nessuna*” (punti 1): le stimolazioni, anche ripetute, non provocano nessuna risposta.

La mancanza del linguaggio non indica sempre un grave danno cerebrale. Le risposte verbali possono essere impossibili per la presenza di un tubo endotracheale; i bambini o i pazienti stranieri possono rimanere silenziosi anche quando altri aspetti del comportamento mostrano un elevato livello di responsività. La mancanza delle risposte verbali si può avere anche negli stati di afasia.

In riferimento al GCS il trauma cranico viene così classificato⁵¹:

- GCS da 3 a 8 = Trauma cranico GRAVE
- GCS da 9 a 13 = Trauma cranico MODERATO
- GCS da 14 a 15 = Trauma cranico LIEVE

4. ISCHEMIA ED INFARTO CEREBRALE

4.1. Fisiopatologia del danno cerebrale ischemico

Per ischemia cerebrale si intende quella cascata di eventi biochimici e molecolari che si verificano in seguito ad un minor apporto di substrati energetici, come glucosio e ossigeno. Come già descritto, quello nervoso è un tessuto estremamente sensibile alla diminuzione di tali substrati, in quanto il fabbisogno energetico viene soddisfatto principalmente dal processo di glicolisi aerobia. Per supplire al deficit di tale via ossidativa i neuroni innescano due principali meccanismi di compenso: la ri-fosforilazione di ADP ad ATP, usando come substrato la fosfocreatina e, se persiste flusso ematico residuo, la formazione di nuovo ATP utilizzando la via della glicolisi anaerobia.

Tali meccanismi neuroprotettivi sono caratterizzati da scarsa efficienza energetica e sono limitati nel tempo; inoltre la via della glicolisi anaerobia ha come prodotto finale l'acido lattico, sostanza che induce danno cerebrale da acidosi.

La prima manifestazione di danno ischemico a livello cellulare comporta alterazione dell'integrità e della funzionalità della membrana cellulare nel mantenimento della differenza di potenziale elettrochimico. L'ischemia comporta quindi alterazione delle pompe ioniche, alterando così il meccanismo di estrusione di ioni sodio (Na^+) e di immisione di ioni potassio (K^+). Nella cellula ischemica l'inattivazione delle pompe ioniche Na/K ATP-dipendenti porta a riequilibrio dei gradienti ionici transmembrana inducendo la cellula a depolarizzazione.

Questo fenomeno, della durata di pochi secondi, viene definito “depolarizzazione anossica” ed è causa di gravi alterazioni metaboliche quali l'ingresso massivo di ioni calcio (Ca^{++}) a livello intracellulare, con conseguente edema citotossico, e acidosi lattica. Tali alterazioni sono reversibili se lo stimolo ischemico è limitato nel tempo ma divengono irreversibili in assenza di un pronto ripristino del flusso ematico, determinando la necrosi del tessuto cerebrale.

L'ostruzione vasale che causa la riduzione di flusso ematico nel territorio cerebrale irrorato determina la formazione di due aree ischemiche: una zona di “core”, o parte centrale, e una zona di “penombra” periferica. Nella zona centrale il flusso ematico è quasi del tutto annullato, la parte periferica invece, grazie alle anastomosi inter-arteriolari con vasi arteriosi adiacenti, mantiene un residuo apporto ematico. La “penombra” che può rappresentare anche metà del volume della lesione totale durante le fasi iniziali di ischemia, è meno compromessa ed è metabolicamente attiva anche se la condizione ischemica la rende funzionalmente silente.

Nei neuroni dell'ippocampo si osserva il fenomeno definito di “*Delayed Death*” o Morte Ritardata. Tale fenomeno si osserva dai tre ai cinque giorni dopo la riperfusione del tessuto cerebrale ed è

caratterizzato da anomale scariche di potenziali d'azione seguiti dalla morte neuronale. La patogenesi di tale danno non è stata ancora completamente chiarita, due sono le attuali ipotesi. La prima teoria sostiene che la genesi di tale fenomeno sia da attribuire ad un massivo rilascio, a livello presinaptico, di neurotrasmettitori eccitatori, in particolare di glutammato; la seconda teoria ipotizza invece un'attivazione incontrollata del meccanismo di apoptosi neuronale.

4.2. Meccanismi biochimici e molecolari del danno ischemico

Nel tessuto cerebrale ischemico la zona esposta ad una drammatica riduzione di flusso sanguigno risulta irrimediabilmente compromessa e va incontro a necrosi cellulare. Ricerche recenti hanno rilevato che molti neuroni della penombra ischemica vanno, invece, incontro ad apoptosi dopo molte ore o giorni, e che quindi questi sono potenzialmente recuperabili per qualche tempo dall'esordio dell'ischemia poiché, diversamente alla necrosi, l'apoptosi è un meccanismo ordinato di morte programmata energia dipendente.

L'attivazione del programma di morte cellulare o apoptosi nelle cellule neuronali, similmente alle cellule degli altri tessuti, si attua attraverso due vie: la via intrinseca che origina dal rilascio mitocondriale di citocromo c ed è associata alla stimolazione di Caspasi 3 e la via estrinseca che origina dall'attivazione dei recettori di morte cellulari ed è associata alla stimolazione di Caspasi 8.

4.2.1. Apoptosi - la via intrinseca-

Come precedentemente descritto l'insufficienza energetica determinata dall'ischemia determina depolarizzazione delle membrane neuronali. I canali del calcio voltaggio dipendenti vengono così attivati, amminoacidi eccitatori vengono rilasciati nello spazio extracellulare ed il calcio intracellulare si accumula determinando l'inizio di una serie di eventi citoplasmatici e nucleari che costituiscono la via apoptotica intrinseca.

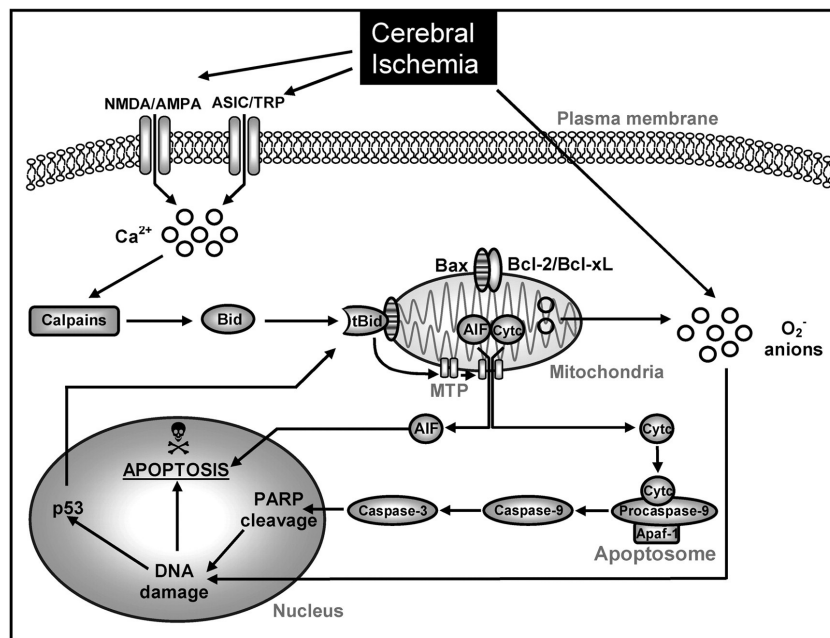


Fig. 4.1 apoptosi, via intrinseca

Il gruppo di recettori post sinaptici NMDA (N metil-D aspartato) e AMPA (acido α amino 3 idrossi 5 metil 4 isoxazolepropionico) che legano glutammato promuovono un ulteriore ingresso di Ca^{++} , altri recettori pro-apoptotici sono ASICs (acid sensing ion-channels) e i TRP (transient receptor potential). Gli ASICs sono canali ligando dipendenti permeabili a Na^+ e in minor misura a Ca^{++} , sensibili alle valenze acide. Questi canali quindi sarebbero attivati dall'acidosi indotta dall'evento ischemico. Una famiglia di questi recettori (ASIC1a), in particolare, ha evidenziato maggiore affinità per gli ioni Ca^{++} . I recettori TRP invece avrebbero una funzione neuroprotettiva nel ritardare la morte neuronale post-ischemica, ancora da delineare.

La via intrinseca prevede effetti diretti dell'aumentata concentrazione intracellulare di Ca sulle funzioni mitocondriali; in particolare nella incapacità a produrre ATP e nella produzione di radicali liberi. I mitocondri attraverso il rilascio di fattori apoptotici nel citoplasma svolgono un ruolo di primaria importanza nella genesi del apoptosi. Il meccanismo prevede un clivaggio del

dominio BID di Bcl 2 alla forma tronca attivata. Questa proteina rappresenta un importante mediatore proapoptotico, in quanto induce cambiamenti conformazionali nelle altre proteine proapoptotiche quali Bak, Bax, Bad e Bcl-XS. A loro volta queste proteine attraverso diversi meccanismi inducono il rilascio di fattori apoptotici dallo spazio intramembrana mitocondriale mediante l'apertura dei pori mitocondriali.

Apoptosi caspasi dipendente

In seguito all'apertura di questi pori due gruppi di proteine sono rilasciati all'interno del citosol: citocromo C (Cit C), Smac/Diablo e HtrA2/Omi con effetto attivatore sulla via dell'apoptosi caspasi-dipendente. Cit c lega Apaf1 (procaspasi 9) e ATP formando il complesso attivo definito "Apoptosoma". Questo legame determina l'attivazione di Caspasi 9 e quindi di Caspasi 3

Caspasi 3 è stata identificata come mediatore chiave nel processo apoptotico, questa si lega ai PARP (poli ADP-ribosio polimerasi) inattivandoli e inducendo così danno al DNA. Una iperattivazione di PARP indurrebbe invece una deplezione di ATP con insufficienza energetica e in ultima istanza alla morte cellulare per necrosi.

Apoptosi caspasi indipendente

Un' ulteriore via propapototica è rappresentata dal gruppo di proteine rilasciate dai mitocondri quali AIF (apoptosis inducing factor), endonucleasi G, BNIP3. Tra queste la molecola più studiata è AIF, che rappresenta una via proapoptotica alternativa a quella delle caspasi. Aif è rilasciata dai mitocondri in caso di deplezione energetica, trasloca nel nucleo causando una frammentazione di DNA condensandolo in cromatina. Il rilascio di Cit C e Aif dai mitocondri quindi rappresenta un meccanismo alternativo con il quale la disfunzione mitocondriale contribuisce alla genesi dell'apoptosi.

Durante un evento ischemico cerebrale i mitocondri danneggiati non sono in grado di mantenere il gradiente elettrochimico necessario per la respirazione cellulare e la ossidazione del glucosio inducendo quindi una importante riduzione di ATP.

Di conseguenza è possibile che il meccanismo proapoptotico intrinseco possa essere attivato inducendo una insufficienza energetica nelle cellule.

Reactive Oxygen Species (ROS)

In condizioni fisiologiche le specie reattive dell'ossigeno (O_2 , H_2O_2 , OH) sono presenti a bassi livelli e giocano un ruolo importante nelle vie metaboliche. Le sorgenti intracellulari di ROS includono xantina ossidasi, la catena di trasporto di elettroni mitocondriale, l'acido arachidonico e la NADPH ossidasi. Gli antiossidanti endogeni rappresentano i sistemi cellulari di controllo della

concentrazione di ROS e sono la superossidodismutasi (SOD), la glutazione perossidasi, glutazione e catalasi.

L'incremento dei livelli di ROS sono una delle maggiori cause di danno tissutale post ischemico dove si assiste ad uno squilibrio tra produzione e danneggiamento degli enzimi antiossidanti determinando quindi un danno sedativo. I ROS agiscono direttamente distruggendo proteine cellulari lipidiche e DNA e indirettamente alterando la normale regolazione genica.

I ROS reagiscono chimicamente con altre molecole formando composti altamente tossici, l'eccessiva produzione di radicali è conseguenza di meccanismi precedentemente descritti quali ipossia, tossicità da glutammato ed incremento delle concentrazioni di Ca. Inoltre è importante riportare l'ulteriore incremento di ROS durante la riperfusione cerebrale post ischemica e il fatto che questi partecipano anche al rilascio di Cit C mitocondriale innescando la cascata proapoptotica.

4.2.2. Apoptosi - la via estrinseca-

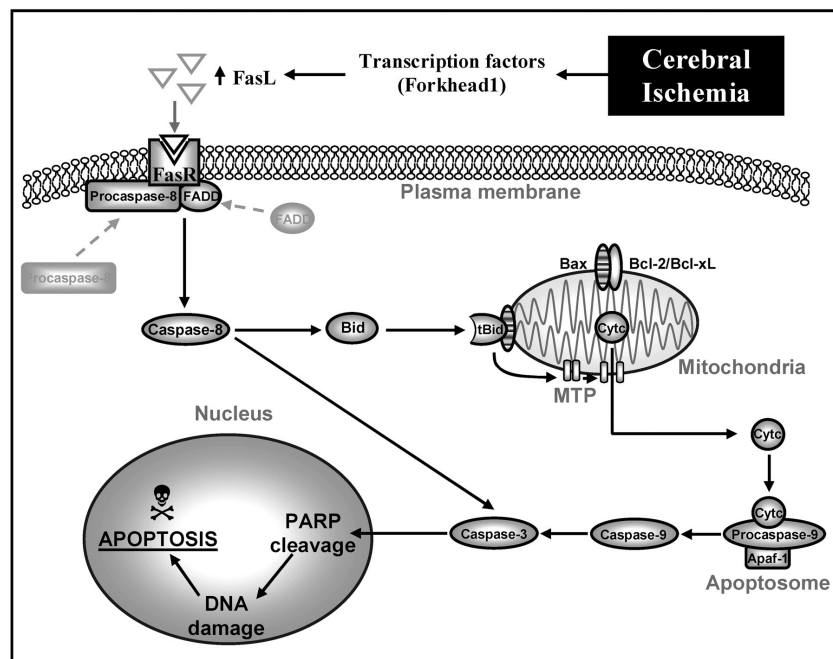


Fig. 4.2 apoptosi, via estrinseca

I meccanismi estrinseci di apoptosi cellulare prevedono il ruolo dei recettori della famiglia TNF presenti sulla membrana plasmatica. In particolare TNFR-1, Fas, p75.

Il Fas ligando (FasL) inizia l'apoptosi legando i recettori Fas innescando il reclutamento di FADD (Fas associated death effector domain). FADD contiene un dominio effettore di morte al terminale N il quale lega procaspasi 8. Il legame (FAS L FAS FADD procaspasi 8) è conosciuto

come il death inducing signaling complex (DISC), questo segnale determina il clivaggio proteolitico e l'attivazione di procaspasi 8 a Caspasi 8. Una volta attivata Caspasi 8, rilasciata dal DISC, inizia, nel citoplasma, il clivaggio di Caspasi 3 tramite meccanismi diretti o per mezzo di meccanismi mitocondriali aprendo così la strada alla fase esecutiva dell'apoptosi che comprende il clivaggio di PARP.

4.2.3. Danni da riperfusione

Per quanto espresso finora si riconosce la necessità di ripristinare precocemente la perfusione limitando il danno ischemico. Tale procedura non è esente da rischi ed è oggetto di accesi dibattiti in ambito clinico-scientifico. In seguito a riperfusione, infatti, è stato dimostrato un peggioramento dell'edema vasogenico e un aumento degli stravasi ematici, determinato dall'alta pressione idrostatica vigente nel vaso riperfuso. L'O₂ nuovamente disponibile, inoltre, aumenterebbe la formazione di specie reattive incrementando il danno cellulare ed in ultimo la perdita di permeabilità selettiva della barriera ematoencefalica permetterebbe il passaggio di leucociti determinando danno.

4.3. Eziologia dell'infarto cerebrale

4.3.1. Tromboembolia ateroembolica

La patologia aterosclerotica rappresenta una delle cause più frequenti di infarto cerebrale e riguarda i pazienti con fattori di rischio cardio-vascolare noti quali l'età avanzata, il sesso maschile, le dislipidemie, il diabete, l'abitudine al fumo e l'ipertensione. Le sedi interessate sono l'arco aortico, i grossi vasi epiaortici e tronchi sovra aortici soprattutto a livello della biforcazione carotidea e del sifone carotideo dove le turbolenze del flusso ematico inducono condizioni di microtraumatismo. Una conseguenza della patologia aterosclerotica in stadio avanzato è rappresentata dal restringimento progressivo del diametro vasale che può causare una riduzione significativa del flusso ematico dei territori irrorati. La formazione di trombi è favorita dalla irregolarità della superficie della placca, che può promuovere l'aggregazione piastrinica; tale meccanismo perseverando nel tempo porta all'accrescimento del trombo fino a determinare l'occlusione del vaso o, in base alla sede della lesione, l'origine dei rami che dipartono dal vaso trombotico. Infine va considerato il meccanismo di embolizzazione di un trombo che porta alla diffusione di emboli e che può causare occlusione completa e improvvisa occlusione dei rami arteriosi a valle della lesione ateromatosa.

4.3.2. Embolia cardiogena

L'embolia cardiogena è la seconda causa nel determinismo dell'ischemia cerebrale. Molteplici patologie cardiache predispongono al rischio tromboembolico. Tali condizioni possono essere classificate in base al livello di rischio. Protesi valvolari meccaniche, stenosi mitralica, endocardite, complicanze tardive dell'Infarto Miocardio Acuto e Cardiomiopatia Dilatativa sono considerate condizioni ad alto rischio emboligeno, mentre le patologie dell'atrio, Fibrillazione Atriale, malattia del nodo del seno, mixoma e aneurisma del setto sono condizioni a basso rischio.

4.3.3. Patologia delle piccole arterie cerebrali

Si osservano, nei pazienti che presentano fattori di rischio per microangiopatia quali ipertensione e diabete, infarti di piccole dimensioni denominati "Lacune" causati dall'occlusione delle arterie penetranti nel parenchima (lenticolo-striate, talamo –perforate o le perforanti del tronco cerebrale). La patogenesi di questi infarti si spiega nell'alterazione anatomica delle pareti arteriose:

la progressiva lipoialinosi o necrosi fibrinoide che comporta la sostituzione della tonaca elastica, muscolare e avventizia associata alla formazione di depositi ialini che determinano stenosi per formazione di microateromi ed infine occlusione

5. LO STUDIO

5.1 Introduzione allo studio

L'infarto cerebrale post-traumatico (ICPT) è una complicanza frequente nel paziente con trauma cranico grave o moderato. In letteratura numerosi studi neuropatologici hanno dimostrato la presenza di ICPT in più del 90% dei casi fatali⁵²⁻⁵³, riconoscendo inoltre ipertensione intracranica, ipotensione ed ipossia come fattori causali.

Si distinguono 3 tipologie differenti di ICPT⁵⁴:

1. Infarto cerebrale territoriale (completo o incompleto): lesioni ben circoscritte nell'ambito del territorio di irrorazione di un vaso cerebrale, con coinvolgimento parziale o totale del territorio stesso;
2. Infarto cerebrale watershed o emodinamico: lesioni ben circoscritte localizzate nelle zone di confine tra i territori irrorati dalle arterie cerebrali anteriore (ACA), media (ACM) e posteriore (ACP), le cosiddette aree di confine "superficiali o leptomeningee", oppure lesioni localizzate nelle zone terminali delle arterie perforanti nella profondità della sostanza bianca, le cosiddette aree di confine "profonde o midollari";
3. Infarto cerebrale non-territoriale e non-emodinamico: lesioni singole o multiple, unilaterali, bilaterali o multifocali, a limiti ben definiti, senza una localizzazione specifica nell'ambito di un determinato territorio vascolare ma non attribuibili a focolai contusivi, a lesioni da "shear-strain" o ad altre lesioni post-traumatiche primarie.

Fino ad oggi solamente tre studi retrospettivi hanno valutato lo sviluppo di ICPT in vivo con metodiche di neuroimaging.

Il primo studio⁵⁵ ha dimostrato la presenza di ICPT alla TC nell'1,9% di 1332 pazienti; in tale studio sono stati arruolati traumi cranici di qualsiasi gravità (lieve, moderato e grave) e non sono state ricercate le possibili cause dell'infarto.

In un secondo studio, su 89 pazienti con trauma cranico grave o moderato⁵⁶⁻⁵⁷, la frequenza di ICPT è stata del 19,1%, territoriale nell'82,1% dei casi ed emodinamico nel restante 17,9%; l'ipertensione intracranica è risultato l'unico fattore di rischio indipendente associato con lo sviluppo di ICPT; quest'ultimo a sua volta è risultato un fattore di rischio indipendente per un outcome neurologico sfavorevole a sei mesi dal trauma. Tra i limiti dello studio, oltre alla natura

retrospettiva, vi sono la piccola dimensione campionaria e l'uso della sola TC, la cui sensibilità nel caso di lesioni del tronco cerebrale e del cervelletto è bassa.

Il terzo studio su 384 pazienti con trauma cranico grave ha identificato, utilizzando sia la TC che la RM, un ICPT nell'8% dei casi ed ha descritto 3 fattori di rischio⁵⁸⁻⁵⁹: il trauma vascolare chiuso, la necessità di un intervento craniotomico e l'uso del fattore VII attivato ricombinante.

Attualmente non ci sono studi prospettici sull'ICPT diagnosticato in vivo con metodiche di neuroimaging, né ci sono studi prospettici sui fattori di rischio.

5.2 Scopo dello studio

Al fine di colmare la mancanza di studi prospettici multicentrici su ICPT, fattori di rischio ed outcome clinici, è stato disegnato uno studio pilota, prospettico che includa pazienti con diagnosi di trauma cranico grave e moderato, afferenti a diversi istituti italiani, al fine di valutare:

la frequenza di ICPT diagnosticato con TC ed RM eseguita nella fase acuta del trauma;

la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di ICPT con particolare riguardo ad ipertensione intracranica, ipotensione arteriosa, ipossiemia, ipertermia e lesioni traumatiche dirette delle arterie intracraniche;

l'impatto dell'infarto sull'outcome a breve termine alla dimissione dall'unità di terapia intensiva e alla dimissione dall'ospedale.

In questo lavoro di tesi si intende presentare lo studio e i risultati della fase pilota dello studio multicentrico italiano INCEPT (infarto cerebrale post-traumatico) che coinvolgerà anche altri reparti di Neuroranimazione italiani.

5.3 Pazienti e metodi

5.3.1 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio pazienti adulti (età >18 anni) con trauma cranico grave o moderato (Glasgow Coma Scale [GCS]⁴⁸ score ≤ 13 ⁶⁰) ricoverati presso il Reparto di Neuroranimazione degli Spedali Civili di Brescia e presso il nostro reparto di Rianimazione I del P.S di Pisa con:

- monitoraggio invasivo della pressione intracranica (derivazione ventricolare esterna o catetere intraparenchimale);
- monitoraggio invasivo della pressione arteriosa;
- monitoraggio non invasivo della saturazione di ossigeno nel sangue arterioso

5.3.2 Monitoraggio dei fattori di rischio

In tutti i pazienti è stata monitorizzata la presenza di fattori di danno cerebrale secondario⁶¹⁻⁶² in particolare:

- ipertensione intracranica clinicamente rilevante (usualmente pressione intracranica >20 mmHg nelle prime 24 ore e > 25 mmHg oltre le 24 ore per almeno 5 minuti);
- ipoperfusione cerebrale clinicamente rilevante (usualmente pressione di perfusione cerebrale < 60 mmHg per almeno 5 minuti);
- ipotensione arteriosa clinicamente rilevante (usualmente pressione arteriosa sistolica <90 mmHg per almeno 5 minuti);
- ipossia clinicamente rilevante (usualmente saturazione arteriosa di ossigeno < 90 % per almeno 5 minuti);
- ipertermia clinicamente rilevante (usualmente t corporea > 39 °C per almeno 1 ora).

5.3.3 Indagini neuroradiologiche

I pazienti sopra descritti sono stati sottoposti a:

- TC encefalo all'ingresso e durante follow-up in accordo con le linee guida internazionali, nazionali e locali⁵⁶⁻⁶³;
- Angio-TC encefalo e vasi del collo entro le prime 72 ore di ricovero in Terapia Intensiva in accordo con i “criteri di Denver”⁶⁴:
 - fratture “maggiori” del massiccio faciale (Le Fort II o III)
 - fratture della base cranica con coinvolgimento del canale carotico
 - evidenza TC di lesioni cerebrali compatibili con DAI e GCS<6
 - evidenza clinica di lesioni dirette del collo
 - fratture cervicali C1-C3 di qualsiasi tipo
 - fratture cervicali con estensione al forame trasversario
 - lussazioni cervicali
- RMN encefalo prima della dimissione ospedaliera, se indicata clinicamente.
- Angio-RM e vasi del collo in caso di precedente angioTC encefalo e se indicata clinicamente.

La valutazione delle immagini TC ed RM per la diagnosi di ICPT è stata eseguita da almeno due neuroradiologi esperti.

I criteri TC per la diagnosi di ICPT sono conformi a quanto riportato in letteratura⁵⁶. I criteri RM sono derivati da quelli per la diagnosi d'infarto cerebrale nello stroke ischemico⁶⁵.

Le lesioni vascolari eventualmente rilevate con angioTC sono state classificate in:

- 1) lesioni intimali minime
- 2) dissezioni stenosanti
- 3) dissezioni occludenti
- 4) dissezioni pseudoaneurismatiche
- 5) fistole artero-venose

I criteri adottati per la diagnosi angioTC delle lesioni vascolari sono stati i seguenti:

- 1) **lesioni intimali minime**: fini irregolarità parietali del vaso che NON determinano riduzione del lume;
- 2) **dissezioni stenosanti**: riduzione concentrica o eccentrica del lume vasale associata ad ispessimento parietale (spesso “a semiluna”) con aumento del diametro esterno del vaso. Sono inclusi in questa categoria i “flaps” intimali (difetti lineari di opacizzazione del lume vasale a partenza dalla parete del vaso stesso);

- 3) **dissezioni occludenti:** scomparsa brusca o graduale (“tapering”) del lume vasale associata ad aumento del diametro esterno del vaso;
- 4) **dissezioni pseudoaneurismatiche:** focale dilatazione del vaso, più spesso irregolare ed eccentrica (“ballooning”), dovuta a focale stravasamento di m.d.c. confinato ai tessuti molli adiacenti il vaso, in continuità con lo stesso. Può associarsi stenosi del vaso da cui origina lo pseudoaneurisma;
- 5) **fistole artero-venose:** anomala precoce opacizzazione di vene (spesso dilatate) nel corso della “fase arteriosa” dell’angioTC.

Studio Angio -TC

Il protocollo per lo studio Angio-TC dei vasi del collo e dei vasi cerebrali può variare a seconda delle specifiche tecniche dell’apparecchiatura TC disponibile e in base alle differenti esperienze maturate “in loco” dalle équipes neuroradiologiche dei Centri partecipanti allo studio.

- Resta salva la necessità di indagare l’intero decorso dei vasi del collo dall’arco aortico sino alla base cranica e l’intero circolo intracranico.

In considerazione della necessità di valutare reperti spesso sfumati, che richiedono perciò un uso estensivo di tutte le potenzialità offerte dalle differenti metodiche di ricostruzione Angio-TC (MPR, MIP, MIP thin, VRT), è lasciata libertà all’operatore nell’utilizzo delle stesse al fine di meglio valutare l’integrità delle strutture vascolari. A puro titolo di esempio, si riportano i parametri più comunemente utilizzati:

Assiali: spessore = 2 mm; intervallo = 2

Sagittali e coronali MPR: spessore = 2 mm; intervallo = 2 mm

Sagittali e coronali MIP: spessore = 5 mm; intervallo = 1

Studio RMN

Il protocollo RMN consta delle seguenti sequenze:

1. ENCEFALO
 - a. T2 TSE (o FSE) assiali
 - b. T1 SE assiali
 - c. turboFLAIR assiali

- d. T2 GRADIENT ECHO assiali
- e. DWI assiale
- f. Almeno un piano \neq assiale con la sequenza ritenuta più idonea
- g. ANGIO-RM 3D TOF del circolo intracranico

2. COLLO

- a. ANGIO-RM 3D TOF dei vasi del collo senza m.d.c.
- b. T1 assiali “fat-sat” se dissezione (sospetta o già diagnosticata con angioTC)

5.3.4 Valutazione degli outcome: l' Oxford handicap Scale e Glasgow Outcome Scale

Per valutare correttamente l'efficacia degli interventi clinici nei pazienti portatori di trauma cranico è stato molto importante “misurare” il grado di disabilità nel modo più corretto possibile. La Glasgow Outcome scale è la scala di riferimento per la valutazione dell'outcome più diffusa in trial randomizzati controllati. Tuttavia, affinché il GOS valuti quanto bene i pazienti agiscano nelle loro funzioni e relazioni sociali quotidiane, essa è applicabile solo dopo che il paziente è stato dimesso dall'ospedale. Il problema più comune nei trials clinici su pazienti traumatizzati cranici è rappresentato dalla perdita del follow up così da rendere la perdita di alcuni dati praticamente inevitabile. L'Oxford handicap scale (O. H. S.) nasce dalla ricerca di uno strumento di misura precoce che possa predire la disabilità a lungo termine ed essere valida anche per i dati che potrebbero successivamente essere persi. Lo studio MRC CRASH, un trial randomizzato controllato che ha valutato gli effetti sulla mortalità e sulla disabilità dell'infusione per 48 h di corticosteroidi nei pazienti traumatizzati, ha sottoposto all'osservazione circa 10.008 pazienti dimostrando che la Oxford handicap scale è un ottimo strumento in grado di prevedere il grado di disabilità del paziente alla dimissione dalla struttura ospedaliera, in accordo con la Glasgow Outcome scale, eseguita invece a distanza di sei mesi dal trauma. L'O H. S. nasce originariamente dalla *Rankin scale* che viene principalmente utilizzata per seguire i pazienti con stroke.

La forma originale dell'O.H.S. include sei categorie di handicap:

- Assenza di sintomi
- sintomi minori
- qualche restrizione ma paziente indipendente
- handicap moderato
- handicap moderatamente grave ma senza necessità di assistenza costante
- handicap grave con necessità di assoluta assistenza

La forma modificata usata nello studio CRASH⁶⁶⁻⁶⁷⁻⁶⁸ ha accoppiato in un'unica categoria l'handicap moderato con quello moderatamente grave ed ha aggiunto la categoria “morte”.

Attraverso una precisa e complessa analisi statistica si sono paragonate le cinque categorie del GOS con le sei categorie del O. H. S. cercando di giungere ad una possibile categorizzazione di pazienti in due grandi gruppi:

- pazienti con outcome favorevole: pazienti con punteggio OHS da 0 a 3 e punteggio GOS da 4 a 5
- pazienti con outcome sfavorevole: pazienti con punteggio OHS da 4 a 5 e punteggio GOS da 1 a 3.

ciò ha permesso di confrontare in modo speculare e parallelo le due scale. Per quanto concerne nello specifico l' O.H.S., si sono realizzate una serie di dicotomie relative agli specifici sintomi di pazienti e si è considerata come discriminante, per poter identificare le due categorie finali di outcome, quella dotata di maggiore sensibilità e specificità⁶⁹.

OHS	HANDICAP	STILE di VITA
0	NESSUNO	Assenza di sintomi
1	SINTOMI MINORI	Sintomi minori
2	HANDICAP LIEVE	Qualche limitazione ma il paziente è indipendente
3	HANDICAP MODERATO	Richiede assistenza ma non attenzione costante
4	HANDICAP GRAVE	Necessita di assistenza costante (giorno e notte)
5	MORTE	

GOS	ESITI	STILE di VITA
1	DECEDUTO	
2	STATO VEGETATIVO PERSISTENTE	Assente interazione con l'ambiente circostante
3	DISABILITA' GRAVE	Necessita di assistenza continuativa
4	DISABILITA' MODERATA	Paziente con deficit ma autonomo
5	BUON RECUPERO	Abile alla scuola /lavoro

Tab. 5.1 e 5.2 Oxford Handicap Scale e Glasgow Outcome Scale, in blu l'outcome favorevole, in rosso l'outcome sfavorevole

5.3.5 Schede per raccolta dati

Durante il ricovero in terapia intensiva sono stati raccolti i dati relativi all'ipotesi di studio tramite diverse tipologie di schede, allegate nell' "Appendice":

Scheda d'ingresso: generalità del paziente, anamnesi patologica prossima ed anamnesi patologica remota;

Scheda raccolta dati clinici: prelievo giorno per giorno dei fattori di rischio per lo sviluppo d'infarto cerebrale post traumatico, interventi chirurgici necessari, stato neurologico e tipologia del sistema di monitoraggio della pressione intracranica;

Schede raccolta dati:

- Rilievo di infarto cerebrale attraverso i controlli TC;
- Rilievo di lesioni vascolari blunt vascular injuries attraverso la tecnica Angio-TC indicazione confermata sulla base dei criteri di Denver
- Rilievo di infarto cerebrale attraverso RMN alla dimissione del paziente dalla struttura ospedaliera;

Scheda di valutazione dell'outcome a breve termine: si considera come outcome primario il decesso o la sopravvivenza del paziente mentre per l'outcome secondario il riferimento è la Oxford Handicap Scale e la Glasgow Outcome Scale.

5.3.6 Analisi statistiche

Trattasi di uno studio osservazionale che intende descrivere le cause, la frequenza, le sedi, il tipo ed il timing di insorgenza dell'infarto cerebrale post traumatico e l'outcome clinico a breve termine, alla dimissione dalla terapia intensiva e alla dimissione dell'ospedale, utilizzando le metodiche della statistica descrittiva. In particolare sono state utilizzate la media e la deviazione standard per le variabili continue distribuite normalmente, la mediana e il range interquartilico per le variabili continue non distribuite normalmente e per le variabili ordinarie e frequenze percentuali per le variabili qualitative propriamente dette. Sono stati inoltre calcolati il rischio, il rischio relativo e l'intervallo di confidenza al 95% dei fattori di rischio di sviluppo di infarto cerebrale post traumatico.

5.4 Risultati

5.4.1 Caratteristiche del campione

Nel periodo di osservazione compreso tra gennaio 2009 e luglio 2010 sono stati ricoverati presso la SSVD di Neuroranimazione degli Spedali Civili di Brescia 75 pazienti vittima di trauma cranico, mentre nel periodo più breve che va da giugno 2011 a novembre 2011, presso il nostro reparto di Rianimazione I del P.S. di Pisa, sono stati ricoverati 16 pazienti.

Escludendo i pazienti con trauma cranico lieve, dei 75 pazienti totali con trauma cranico moderato-grave, 39 hanno soddisfatto i criteri dello studio. La non indicazione clinica al monitoraggio della pressione intracranica è risultata la causa principale di esclusione dallo studio ad eccezione di due casi nei quali la causa di esclusione è stato il decesso verificatosi nelle prime ore di ricovero.

Nella seguente tabella vengono riportate le caratteristiche generali del campione:

PAZIENTI AMMESSI ALLO STUDIO	39
Cause di trauma cranico moderato ($9 \leq \text{GCS} \leq 13$):	
• incidente della strada	6
• caduta accidentale	6
• infortunio sul lavoro	2
• violenza privata	1
• infortunio durante attività sportiva	0
Totale	15
Cause di trauma cranico grave ($\text{GCS} \leq 8$):	
• incidente della strada	14
• caduta accidentale	3
• infortunio durante attività sportiva	3
• infortunio sul lavoro	2
• violenza privata	2
Totale	24
Sesso	

<ul style="list-style-type: none"> • maschi • femmine 	32(82%) 7 (18%)
Età (anni) Range Media	18- 83 47,34
Durata degenza in T.I. (giorni) Range Media	3-42 17,68
Durata degenza ospedaliera (giorni) Range Media	3-250 60,49
Reparto di destinazione al trasferimento dalla T.I. <ul style="list-style-type: none"> • Neurochirurgia • Neurologia • Chirurgia maxillo faciale • Malattie infettive • Neuroriabilitazione • Pneumologia • Altra Rianimazione 	17 5 2 2 5 1 2
Reparto di destinazione alla dimissione ospedaliera: <ul style="list-style-type: none"> • Lungodegenza riabilitativa • Domicilio • Altra T.I. • Altro 	16 12 2 4
Decessi : <ul style="list-style-type: none"> • Durante ricovero in T.I. • Altro reparto • domicilio Totale	4 1 1 6

Tab. 5.3 Caratteristiche del campione incluso nello studio

5.4.2 Infarti cerebrali post-traumatici

Nel periodo di osservazione dieci pazienti hanno sviluppato infarto cerebrale.

Le caratteristiche di questo gruppo sono riportate nelle tabelle seguenti. Risultano rilevanti le dinamiche del trauma: tre dei dieci pazienti hanno riportato trauma cranico moderato in seguito a caduta accidentale, i restanti sette hanno riportato un trauma cranico grave per traumi con dinamica ad alta energia: quattro per incidente della strada e due per infortuni durante attività sportiva o lavorativa.

INFARTO CEREBRALE POST TRAUMATICO	
Frequenza assoluta	10/39
Frequenza relativa	25,64%

Tab 5.4 Frequenza dell'infarto cerebrale post-traumatico

5.4.3 Fattori di rischio

La frequenza assoluta e relativa dei fattori di rischio per lo sviluppo di infarto cerebrale post-traumatico dell'intera coorte di pazienti studiati sono riportate nella tabella seguente

FATTORI DI RISCHIO	N.ro Pazienti	% tot
Ipertensione intracranica	24	61,53%
• Craniectomia decompressiva	11	
• Craniotomia evacuativa	12	
Ipoperfusione cerebrale	18	46,15%
Ipotensione arteriosa	12	30,76%
Ipossia:	9	23,07%
• Intraospedaliera	5	12,82%
• Extraospedaliera	4	13,33%
Ipertermia	12	30,76%

Tab.5.5 Fattori di rischio elaborati in termini di frequenza assoluta e relativa nel campione. Craniectomia decompressiva e craniotomia evacuativa come proxy di ipertensione intracranica

FATTORE DI RISCHIO	INFARTO CEREBRALE			
	SI (10 pz)	(%)	NO (29 pz)	(%)
Ipertensione Intracranica	8	(80%)	18	(62,06%)
Iperperfusione Cerebrale	7	(70%)	11	(37,93%)
Ipotensione Arteriosa	2	(20%)	9	(31,03%)
Ipossia Extraospedaliera	4	(40%)	4	(13,79%)
Ipossia Intraospedaliera	2	(20%)	3	(10,34%)
Ipertermia	3	(30%)	7	(24,13%)

Tab.5.6 Frequenza assoluta e relativa dei fattori di rischio nei pazienti con e senza infarto cerebrale post-traumatico

FATTORE DI RISCHIO	Rischio relativo	Intervallo di confidenza 95%
Ipertensione Intracranica	2	0,49 – 8,1(P=0,29) n.s.
Iperperfusione Cerebrale	2,72	0,8 – 9(P=0,07) s.
Ipotensione Arteriosa	0,63	0,15 – 2,5(P=0,5) n.s.
Ipossia	3	1,02 – 8,80(P=0,03) s.
Ipertermia	1,24	0,3 -3,9(0,71) n.s.

Tab. 5.7 Rischio Relativo per ciascun fattore condizionante lo sviluppo di infarto cerebrale post-traumatico

5.4.4 Timing della diagnosi di infarto cerebrale post traumatico

I 39 pazienti sono stati sottoposti a un totale di 140 TC encefalo.

Tutte le tomografie eseguite hanno permesso di identificare i pazienti che hanno sviluppato infarto cerebrale ma ad intervalli di tempo differenti da caso a caso.

Paziente	Età	F.d.R. Singoli/ Multipli	GCS ingresso	dinamica	Marshall	Infarto	Giorni dal ricovero	PIC
G.B.	82	M	2+6+2	Caduta accid.	VI b	Watershed ACM/ACP destra	II	
C.E.	50	M	1+3+1	Incid. stradale	VI a	Territoriale ACPdestra	VI	
A.T.H.	57	M	2+5+2	Caduta accid	IV	Territoriale ACM destra	IV	
P.M.	41	M	4+1+1	Incid stradale	III	Watershed (ipossico- ischemico diffuso)	XIV (RM)	IIIa- VIa
Q.M.	25	M	1+5+2	Incid stradale		1) Territoriale ACM destra 2) Territoriale capsula interna destra/g.pallidus	VI L	I
R.A.	22	M	1+2+1	Attiv sport		1) Territoriale ACA sinistra e destra 2) Territoriale ACP sin e destra 3) Watershed lesioni ischemiche corticali diffuse e talamiche bilaterali	VIII III III	I-II a VIIIa
P.A.	41	M	1+1+1	Attiv sport		1) Territoriale ACM sinistra 2) Territoriale ACP sinistra	III VII	III
F.L.	73	S	3+3+3	Caduta accidental e	II	1) Territoriale ACM sx. 2) Non emodin.Non territor. les.cortico -sottocorticale frontale sx.	XVIII VII	I
L.M.	23	M	1+3+1	Incidente moto	II	1) Territoriale LSAs e TPAs 2) Territoriale PCAs(+LSAs e TPAs)	VII X	I

						3) Non emodinamico-Non territoriale Corteccia frontale	X	
C.E.	62	M	1+5+1	Caduta lastra di ardesia	V	1) Territoriale ACM e PCA destra	XI	II

Tab. 5.8 Casi clinici di infarto cerebrale post-traumatico, caratteristiche e timing della diagnosi

5.4.5 Outcome

La valutazione dell'outcome dei pazienti ammessi allo studio si è articolata in due intervalli di tempo. L'outcome primario è stato considerato al momento della dimissione dal reparto di terapia intensiva; l'outcome secondario, ottenuto attraverso l' Oxford Handicap Scale, fa riferimento alla dimissione del paziente dalla struttura ospedaliera e riguarda pertanto l'intera durata del ricovero. Complessivamente 6 pazienti sono deceduti, 4 durante il ricovero in Terapia Intensiva, 1 in altro reparto e 1 a domicilio.

Dei pazienti sopravvissuti e valutati prima della dimissione ospedaliera 21 hanno ottenuto un outcome favorevole (in blu), mentre 13 hanno ottenuto un outcome sfavorevole (in rosso).

OUTCOME PRIMARIO	INFARTO CEREBRALE	
	SI frequenza assoluta (%)	NO frequenza assoluta (%)
Vivo	8 (80%)	27 (93,10%)
Deceduto	2 (20%)	2 (6,9%)

OUTCOME SECONDARIO		INFARTO CEREBRALE	
GRADO	O.H.S.	SI freq.ass. (%)	NO freq.ass. (%)
1	Assenza di sintomi	0 (0%)	1 (3,44%)
1	Sintomi minori	0 (0%)	9 (31,03%)
2	Qualche limitazione, ma il paziente è indipendente	1 (10%)	5 (17,24%)
3	Richiede assistenza, ma non un'attenzione costante	2 (20%)	2 (10,34%)
4	Necessita di assistenza costante (giorno e notte)	5 (50%)	9 (31,03%)
5	morte	2 (20%)	3 (10,34%)
Totale pazienti		10	29

Tab 5.9 e 5.10 Outcome primario e outcome secondario alla dimissione ospedaliera (O.H.S.)

OUTCOME	INFARTO CEREBRALE SI	
	Rischio relativo	Intervallo di confidenza 95%
Outcome I° deceduto	1,70	0,50 – 5,83(p=0,43)
OHS sfavorevole	2,46	0,74 – 8,14(p=0,11)

Tab. 5.11 Rischio Relativo di decesso e outcome sfavorevole nei pazienti con infarto cerebrale post traumatico

OUTCOME SECONDARIO		INFARTO CEREBRALE	
GRADO	GOS	SI freq.ass(%)	NO freq.ass(%)
1	DECEDUTO	2 (20%)	4 (16,67%)
2	STATOVEGETATIVO PERSISTENTE Assente interazione con l'ambiente circostante	0	0
3	DISABILITA' GRAVE Necessita di assistenza continuativa	4 (40%)	8 (33,33%)
4	DISABILITA' MODERATA Paziente con deficit ma autonomo	3 (30%)	4 (16,66%)
5	BUON RECUPERO Abile alla scuola /lavoro	1 (10%)	8 (33,33%)
Totale dei pazienti		10	24

Tab. 5.12 Frequenza assoluta e relativa alla valutazione a 6 mesi

6. DISCUSSIONE

Nel presente studio prospettico in 39 pazienti con trauma cranico grave o moderato, l'incidenza di infarto cerebrale è stata del 25,64% (10 su 39 pazienti).

In cinque casi si è verificato un singolo tipo di infarto: due infarti watershed e tre infarti territoriali, nei restanti cinque casi i pazienti hanno presentato un quadro più complesso.

In un caso si sono verificati due infarti territoriali, uno a 50 giorni dal trauma.

Il secondo caso ha sviluppato un infarto territoriale bilaterale dell'arteria cerebrale posteriore associato ad un infarto watershed che interessa diffusamente la corteccia fronto-temporale e il talamo bilateralmente.

Il terzo caso ha sviluppato un infarto territoriale dell'arteria cerebrale media destra in III giornata e un infarto territoriale dell'arteria cerebrale posteriore destra in VI giornata.

Il quarto caso ha sviluppato un infarto non territoriale-non watershed al livello cortico-sottocorticale frontale sx in XI giornata e un infarto territoriale al livello dell'ACM sx in XVIII giornata.

Il quinto caso, invece, ha sviluppato due infarti territoriali in VII giornata, uno al livello LSAs e TPAs, l'altro al livello PCAs e LSAs e TPAs in X giornata, e un infarto non territoriale-non watershed al livello della corteccia frontale destra in X giornata.

In sette casi l'infarto si è sviluppato precocemente, entro otto giorni dal trauma, ed è stato sempre preceduto da ipertensione intracranica associata o meno ad altri fattori di rischio.

I casi riportati mostrano come sia frequente il riscontro di lesioni ipodense in prima ipotesi compatibili sia con lesioni ischemiche che con focolai lacero-contusivi o con lesioni da danno assonale diffuso, le quali vengono correttamente classificate nelle TC di controllo successive.

Non tutti i pazienti ammessi all'osservazione sono stati sottoposti all'esame angiografico per la valutazione dei tronchi sovra-aortici e del circolo intracranico perché non soddisfavano i criteri di Denver.

In un caso è stato possibile riscontrare una stenosi dell'arteria carotide interna sinistra intracranica, in corrispondenza del forame lacero anteriore e del tratto orizzontale del sifone carotideo sinistro, conseguente a dissecazione post-traumatica.

Per quanto concerne la RMN, dei dieci pazienti che hanno sviluppato infarto, cinque hanno eseguito la RMN encefalo in un intervallo di tempo compreso tra 1 e 53 giorni e con una media di circa 17 giorni.

Sul campione totale i pazienti che hanno eseguito la RMN encefalo sono stati 16 su 30 (53,3%) tale dato è da attribuirsi a difficoltà tecniche (pazienti ventilati, scarsa collaborazione, presenza di materiale protesico impiegato nella chirurgia ortopedica e maxillo-facciale).

La valutazione degli outcome si è articolata in tre intervalli di tempo. L'outcome primario è stato considerato al momento della dimissione dal reparto di Neuroranimazione; l'outcome secondario ottenuto attraverso la valutazione della Oxford Handicap Scale O.H.S., fa riferimento alla dimissione del paziente dalla struttura ospedaliera e riguarda pertanto l'intera durata del ricovero. L'ultima valutazione degli esiti è avvenuta a distanza di 6 mesi dal trauma tramite un'intervista telefonica e assegnando al paziente un punteggio utilizzando come riferimento la Glasgow Outcome Scale (G.O.S.).

Complessivamente sei pazienti sono deceduti, quattro durante il ricovero in Neuroranimazione, uno a distanza di tempo per verosimili complicazioni di natura settica evolutosi in shock settico durante la degenza, per l'ultimo caso si è appreso del decesso all'intervista telefonica a 6 mesi dal trauma.

Dei quattro pazienti deceduti durante il ricovero in Neuroranimazione, due avevano sviluppato infarto. Dei restanti pazienti che hanno sviluppato infarto, tre sono stati dimessi in condizioni di disabilità grave e due in condizioni di disabilità moderata.

Una correlazione tra sviluppo di infarto e OHS sfavorevole (RR 2,46) è stata evidenziata ed è stato possibile valutare il GOS, a distanza di 6 mesi dal trauma, in 34 pazienti. Da questa valutazione si può osservare che i pazienti che hanno sviluppato infarto cerebrale post traumatico hanno esiti maggiormente invalidanti rispetto ai pazienti senza infarto. Tuttavia questi dati attualmente sono parziali e quindi non è possibile trarre conclusioni definitive.

La serie presentata in questa tesi rappresenta un piccolo campione di pazienti, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive circa l'impatto clinico dell'infarto cerebrale post traumatico sull'esito finale del paziente. Va sottolineato tuttavia come lo studio sia il primo studio prospettico in vivo sull'argomento; esso rappresenta la fase pilota di uno studio multicentrico di coorte più ampio, lo studio INCEPT (INfarto CErebrale Post-Traumatico) che arruolerà 150-180 pazienti in collaborazione con i dipartimenti di Terapia Intensiva di diversi centri italiani.

Alcuni risultati sono meritevoli di commento. La frequenza di infarto cerebrale, particolarmente elevata conferma i dati di due dei tre studi in vivo pubblicati, entrambi recenti e con un case mix paragonabile. In particolare, nello studio di Marino et al. su 89 pazienti con trauma cranico grave o moderato⁵⁶⁻⁵⁷, l'incidenza è stata del 19,1% mentre nello studio di Tawil et al. su 384 pazienti con trauma cranico grave⁵⁸⁻⁵⁹, l'incidenza è stata dell'8%. L'incidenza è stata invece bassa (1,9%) nella prima delle serie pubblicate⁵⁵, anch'essa retrospettiva, che però includeva pazienti con trauma cranico di qualsiasi gravità. La differenza di incidenza si spiega con il fatto che nei traumi cranici lievi, che rappresentano la stragrande maggioranza dei ricoveri in ospedale rispetto ai traumi cranici moderati e gravi (circa 80%, 10% e 10%), l'incidenza dei fattori di rischio sia

sistemici che locali è bassa (incidenza di ipertensione intracranica prossima allo zero), anche se in una singola serie di otto pazienti con trauma cranico grave senza segni TC di ipertensione intracranica si è documentata un'incidenza di ICPT dell' 87, 5% (7 su 8 pazienti)⁷⁰. Inoltre i traumi maggiori sono molto spesso associati a trauma cranico grave e viceversa⁷¹, soprattutto in Italia in cui l'eziologia dei traumi è più spesso legata ad incidenti automobilistici e più raramente a cadute o aggressioni. L'associazione trauma cranico maggiore-politrauma grave (Injury Severity Score 16) rende conto dell'elevata incidenza di emorragia acuta ed ipotensione⁷²⁻⁷³; a sua volta quest'ultima, la cui patogenesi può essere sia neurogenica⁷⁴ sia sistemica⁷⁵, rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di ischemia cerebrale acuta⁷⁶.

Gli infarti emodinamici, detti anche infarti delle zone terminali o delle aree cerebrali di confine (boundary-zone cerebral infarction) riconoscono un evento circolatorio sistemico quale ipotensione acuta come evento causale⁷⁷; tipicamente compaiono al confine tra i territori vascolari delle principali arterie cerebrali, laddove i circoli di compenso non sono sufficienti⁷⁸. Il loro riscontro è quindi correlabile al verificarsi di eventi ischemici gravi, come nei casi descritti.

In alcuni casi in cui non è possibile accertare con sicurezza l'evenienza di fattori di rischio tipicamente nell'ambito del primo soccorso extra ospedaliero la rilevazione di un infarto emodinamico è di per sé indicativa dell'avvenuta ipotensione grave.

In questa serie è stato descritto un solo caso di infarto non territoriale non watershed, tipologia di infarto descritto con notevole frequenza nel serie post mortem⁵⁴⁻⁷⁹⁻⁸⁰.

La spiegazione non è nota; si può ipotizzare che la capacità di risoluzione del RM non sia in grado di dimostrare tale tipo di infarto cerebrale o che per converso, si tratti di infarti cerebrali emodinamici di tipo terminale inappropriatamente classificati negli studi neuropatologici. La loro identificazione con metodiche di neuroimaging è difficile, tanto che possono essere confuse con lesioni contusive ipodense post traumatiche nella refertazione routinaria⁵⁸. La loro definizione riveste notevole interesse nosologico dato che la loro dimostrazione potrebbe ulteriormente rafforzare la relazione tra infarto cerebrale post traumatico ed eventi causali transitori (transient diffuse ischemia)⁸¹.

La diagnosi di infarto cerebrale post traumatico è stata posta, in tutti i casi, nei primi giorni dopo il trauma ed il ricovero in terapia intensiva, indicando che i fattori causali si realizzano nelle fase precoce del trauma. Tale dato era già stato rilevato in studi precedenti che documentavano come l'ischemia cerebrale potesse realizzarsi nelle prime ore dopo il trauma cranico. In tali studi tuttavia la diagnosi di ischemia cerebrale si basava su parametri quali la desaturazione giugulare, la diminuzione del flusso ematico cerebrale al di sotto di determinate soglie o la differenza artero-venosa (giugulare) diPCO₂⁸²⁻⁸³ o di lattato⁸⁴, la cui validità non è dimostrata.

I dati della presente tesi sono in accordo con le serie neuroradiologiche e retrospettive finora pubblicate. La precocità dell'infarto cerebrale post traumatico era stata documentata in vivo con la TC delle serie di Mirvis et al.⁵⁵, in cui 10 dei 25 pazienti con infarto avevano la diagnosi nelle prime 24 ore (media 3 giorni, range assoluto 1-14). Dati simili erano stati ottenuti da Marino et al.⁵⁶, in cui l'infarto veniva documentato con la TC encefalo ad una mediana di due giorni (range interquartile 1-6 giorni; range assoluto 1-32 giorni) con il 41% dei casi in prima giornata.

Il dato, se confermato in serie prospettiche ampie, sarebbe di notevole interesse clinico data la possibilità di identificare un periodo di tempo durante il quale i neuro-monitoraggi⁸⁵⁻⁸⁶ -pressione intracranica, pressione di perfusione cerebrale, ossigenazione tissutale cerebrale, flusso ematico cerebrale- potrebbero essere applicati in modo estensivo, riducendo i costi legati al prolungamento di monitoraggi la maggior parte dei quali invasivi.

I fattori di rischio riscontrati nei pazienti componenti il campione analizzato sono in ordine di frequenza: Iperensione intracranica PIC in 26 pazienti, Pressione Perfusione Cerebrale < 60 mmHg in 18 pazienti, Ipossia (SatO₂ < 90%) in 13 pazienti, Ipotensione sistemica in 11 pazienti e Ipertermia in 10 pazienti.

In media il monitoraggio della PIC è di 12 giorni.

L'analisi statistica effettuata ha dimostrato un rapporto causale tra infarto cerebrale, ipertensione intracranica, ipoperfusione cerebrale e ipossia. Nonostante l'analisi dimostri RR aumentati per i primi due fattori di rischio, il dato non può essere confermato per IC 95% non significativi. L'ipossia invece dimostra IC significativo (R.R. 3 IC 1.02-8,80).

L'analisi con il test del chi quadrato mostra una differenza significativa per ipossia ($p=0.03$) e molto vicina a un valore significativo per ipoperfusione cerebrale ($p=0.07$).

Il rapporto causale tra alcuni dei fattori considerati come l'ipertensione intracranica, ipossiemia e ipotensione e lo sviluppo di infarto cerebrale post traumatico è invece ben documentato nelle serie neuropatologiche; lo è anche in alcune serie in vivo, nelle quali, come discusso in precedenza, la diagnosi di infarto cerebrale non si basava su criteri validi o addirittura non derivava da metodiche di neuro imaging.

La serie di Marino et al.⁵⁶. è, a nostra conoscenza, l'unica in cui la diagnosi di infarto cerebrale post traumatico sia stata fatta in accordo con criteri neuroradiologici espliciti ed in cui si siano studiati i fattori di rischio sopraccitati utilizzando modelli di statistica multivariata; in tale serie, ipertensione intracranica risultava l'unica variabile indipendente per lo sviluppo dell'infarto cerebrale post-traumatico; quest'ultimo, inoltre, era l'unica variabile indipendente per un outcome sfavorevole a sei mesi dal trauma anche nella serie di Tawil et. al.⁵⁸ lo sviluppo di infarto cerebrale si è correlato con un'aumentata mortalità ospedaliera, oltre che con un prolungamento della

degenza sia in terapia intensiva sia in ospedale in modo indipendente da altre variabili di gravità clinica e radiologica (sesso, età, Injury Severity Score, revised Trauma Score, GCS al ricovero, brain AIS, lesioni vascolari cerebrali, craniotomia, trattamento con fattore VIIa ricombinante).

Occorre tuttavia osservare che i determinanti dell'outcome del paziente con trauma cranico grave sono molteplici e richiedono una numerosità campionaria ampia per poter essere adeguatamente studiati, come ben dimostrato nei recenti studi CRASH e IMPACT⁸⁷⁻⁸⁸ nei quali l'età, la gravità neurologica (in particolar modo la motor score della Glasgow Coma Scale), il quadro TC encefalo classificato in accordo con Marshall, l'ipossia, l'ipotensione, la presenza di emorragia subaracnoidea, l'iperglicemia e l'anemia sono risultati fattori in grado di influenzare l'outcome del paziente con trauma cranico le piccole serie, come quelle finora disponibili nel campo dell'infarto cerebrale post traumatico (inclusa quella della presente tesi), non permettono analisi statistiche adeguate a causa anche dell'overfitting di variabili prognostiche nei modelli di regressione multivariata⁵⁹.

Pertanto il ruolo dell'ipertensione intracranica come fattori di rischio indipendente nei confronti del infarto cerebrale, così come quello dell'infarto cerebrale nei confronti dell'outcome finale del paziente rimangono da determinare.

13 pazienti sono stati sottoposti a craniectomia decompressiva, nella totalità dei casi eseguita in Ia giornata prima del ricovero in Neuroranimazione, tra questi 4 dei 10 pazienti che hanno sviluppato infarto cerebrale post-traumatico.

La craniectomia decompressiva viene eseguita in caso di fallimento della terapia medica massimale pazienti con una prognosi ancora favorevole ed ha lo scopo di consentire al cervello di erniare all'esterno della scatola cranica attraverso la breccia chirurgica, evitando così la compressione di parti ancora sane dell'encefalo (tipicamente il tronco cerebrale e le strutture vascolari del poligono di Willis).

Il dato non è di interpretazione univoca e, data la piccola dimensione campionaria, potrebbe essere interamente legato al caso; non si può escludere tuttavia che la rapida risoluzione del ipertensione intracranica ottenuta chirurgicamente abbia avuto un ruolo determinante nel prevenire l'infarto cerebrale. Infatti, è ben descritto come la craniectomia decompressiva sia efficace per ridurre la pressione intracranica⁸⁹ e come la risoluzione della pressione intracranica sia essa stessa un outcome clinicamente rilevante.

7. CONCLUSIONI

Questo lavoro di tesi conferma che l'infarto cerebrale post traumatico, sia di tipo territoriale che emodinamico, è una complicanza frequente e potenzialmente prevenibile.

Il ruolo dell'ipertensione intracranica, dell'ipoperfusione cerebrale, dell'ipotensione sistemica e dell'ipertermia come fattori causali rimangono tuttora indeterminati. L'ipossia è risultato l'unico fattore di rischio statisticamente significativo.

Il ruolo dell'infarto cerebrale post traumatico come variabile predittiva dell'outcome indipendente dall'età, dalla gravità clinica e radiologica rimane incerto.

Data l'esiguità del campione analizzato sono necessari studi con un campione maggiore di pz.

In quest'ottica lo studio INCEPT che comprenderà circa 180 pz., potrà fornire risultati più attendibili.

8. APPENDICE

SCHEDA DI INGRESSO

NOME:

COGNOME:

ETÀ

CARTELLA:

ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

NOME:
CARTELLA:
MOTIVO DEL RICOVERO / DINAMICA EVENTO:
INGRESSO TI: data:
USCITA TI:
IN:
DIMESSO DA OSPEDALE IL
GCS al soccorso:
GCS all'ingresso in TI:

COGNOME:

ora:

TRASFERITO

A:

Giorno										
IPERTENSIONE INTRACRANICA MASSIMA ➤ >20 mmHg prime 24 h ➤ >25 mmHg oltre 24 h dall'ingresso PARERE DEL CLINICO (ipert.intracranica si / no) MONITORAGGIO (DVE / intraparenchimale) GCS										
➤ CRANIECTOMIA DECOMPRESSIVA ➤ CRANIOTOMIA										
IPOPERFUSIONE CEREBRALE MINIMA ➤ PPC < 60 mmHg										
IPOPOTENSIONE ARTERIOSA MINIMA ➤ PAS < 90mmHg										
IPOSSIA MINIMA ➤ SaO2 < 90 % FASE PREOSPEDALIERA valore:										
IPERTERMIA MASSIMA (> 39 °C) Causa:										
Altri MONITORAGGI : PTIO2 (minima < 10 mmHg)										

NOTE / EVENTI CLINICI RILEVANTI:

NOME:

COGNOME:

CARTELLA:

TC ENCEFALO: data										
➤ <u>INFARTO TERRITORIALE</u> Territorio vascolare:										
➤ ACA										
➤ MCA										
➤ PCA										
➤ Arterie CORIOIDEE Anteriori										
➤ LSAs										
➤ TPAs										
➤ BA										
➤ SCA										
➤ Arteria CEREBELLARE Antero-Inferiore										
➤ Arteria CEREBELLARE Postero-Inferiore										
➤ <u>INFARTO WATERSHED</u> Territorio vascolare: (aree di confine)										
➤ ACA										
➤ MCA										
➤ PCA										
➤ Zone terminali Arterie Perforanti										
➤ <u>INFARTO NON EMODINAMICO – NON TERRITORIALE</u> Territorio:										
➤ Nuclei BASE										
➤ Capsula										
➤ Talamo										
➤ Altro:										
➤ FRATTURE										

NOTE:

NOME:
CARTELLA:

COGNOME:

ANGIO TC: data	
Lesioni vascolari rilevate: ➤ LESIONI VASCOLARI MINIME	
➤ DISSEZIONI STENOSANTI	
➤ Riduzione concentrica - eccentrica lume	
➤ Flaps intimali	
➤ DISSEZIONI OCCLUDENTI	
➤ DISSEZIONI PSEUDOANEURISMATICHE	
➤ FISTOLE ARTERO – VENOSE	

NOTE :

NOME:

COGNOME:

CARTELLA:

RM: data	
➤ <u>INFARTO TERRITORIALE</u> Territorio vascolare:	
➤ ACA	
➤ MCA	
➤ PCA	
➤ Arterie CORIOIDEE Anteriori	
➤ LSAs	
➤ TPAs	
➤ BA	
➤ SCA	
➤ Arteria CEREBELLARE Antero-Inferiore	
➤ Arteria CEREBELLARE Postero-Inferiore	
➤ <u>INFARTO WATERSHED</u> Territorio vascolare: (aree di confine)	
➤ ACA	
➤ MCA	
➤ PCA	
➤ Zone terminali Arterie Perforanti	
➤ <u>INFARTO NON EMODINAMICO – NON TERRITORIALE</u> Territorio:	
➤ Nuclei BASE	
➤ Capsula	
➤ Talamo	
➤ Altro:	

NOTE:

NOME:
CARTELLA:

COGNOME:

OUTCOME

OUTCOME PRIMARIO	VIVO		DECEDUTO
OUTCOME SECONDARIO ➤ Oxford Handicap Scale	HANDICAP - Nessuno - Sintomi minori - Handicap lieve - Handicap moderato - Handicap grave - Morte	STILE DI VITA - Assenza di sintomi - Sintomi minori - Qualche limitazione ma il paziente è indipendente - Richiede assistenza, ma non un'attenzione costante - Necessità di assistenza costante (giorno e notte) - Morte	GRADO 0 1 2 3 4 5

NOTE:

9. BIBLIOGRAFIA

1. Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB. Trauma- Emergency resuscitation, Perioperative Anesthesia, Surgical Management. Chapter 2: Bruce Potenza, Jerry Nolan "Mechanism and epidemiology of trauma" 2007.
2. Moulton RJ , Pitts LH. "Head injury and intracranial hypertension" Chapter 93: Epidemiology and etiology of head injury. J.B. Hall, G. Schmidt, L. Wood. Principles of Critical Care, 3rd edition, 2005.
3. Brust JCM. La circolazione cerebrale e l'apoplessia. In E.R. Kandel Principi di Neuroscienze 2 edizione, 2000.
4. Baldissera F. circoli distrettuali in baldissera F. fisiologia e biofisica medica 2 edizione, 2000
5. Cambier J., Masson M, anatomia e fisiologia della circolazione cerebrale. In Neurologia 9 edizione, 2001
6. Bergsneider M. evolutive concepts of cerebrospinal fluid physiology. Neurosurgical clinics in north america 2001; 36(4):631-637.
7. Muizelaar JP, Ward JD; Marmarou A, Newlong PG, Wachi A. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 2: Autoregulation. J Neurosurg 1989; 71(1): 72-6
8. Czosnyka M, Piechnik S. Contribution of mathematical modelling to the interpretation of bedside tests of cerebrovascular autoregulation J. Of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997; 63:721-731.
9. Czosnyka M., Pickard J. Monitoring and interpretation of intracranial pressure J. Of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75: 812-821
10. Collice M, Talamonti G. Urgenze neurologiche e neurochirurgiche. In Tiberio G. Randazzo A. Emergenze medico chirurgiche 2 edizione, 2000.
11. Farrar J, Roach M. the effects of increased intracranial pressure and flow through major cerebral arteries in vitro Stroke 1973; 4: 795-806.
12. Lang EW, Lagopoulos J. cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2003; 74:1053-1059.
13. Diehl R. cerebral autoregulation studies in clinical practise European journal of Ultrasound 2002; 16: 31-36.
14. Rosner M. pathophysiology and management of increased intracranial pressure. Andrews BT Neurological intensive care New York , 1993.
15. MacKenzie ET, Farrar JK effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. cerebral blood flow and pial arteriolar caliber Stroke 1979; 10: 711-718.

16. Steiner L, Czosnyka M. continuous monitoring of cerebral pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury Crit Care Med 2002;30:733-738.
17. Tiecks F, Lam A. comparison of static and dynamic autoregulation measurement stroke 199; 26: 1014-1019.
18. Anonimo. blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlation J Neurosurg 1974;41: 531-534.
19. Czosnyka M, Smielewski P. monitoring of cerebral autoregulation in head injury patients Stroke 1996;27: 1829-34.
20. Lam JM, Hsiang JN. Monitoring of autoregulation using laser Doppler Flowmetry in patient with head injury J. Neurosurg 1997; 86: 438-45.
21. Czosnyka M, Smielewski P. cerebral autoregulation following head injury J. Neurosurg 2001;95:756-63.
22. Paden M, McGee K, Krug E (eds): Injury: a leading cause of the global burden of disease. WHO, Geneva, 2002.
23. Atti del Consiglio Superiore di Sanità, Ministero della Salute: Il Sistema Integrato per l'Assistenza al Trauma Maggiore: definizione e valutazione di un modello organizzativo. Roma, 2004
24. Chiara O, Cimbanassi S, Zoia R, et al. Il registro traumi dell'Ospedale Niguarda CàGranda di Milano: dati epidemiologici e verifica di qualità. Ann Ital Chir 2004 75: 515-522.
25. Hodgson N, Stewart T, Girotti M. Autopsies and death certification in deaths due to blunt trauma: What are we missing? Can J Surg. 2000 43: 130-136.
26. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochirurgica, 2005 (In Press)
27. Servadei F, Antonelli V, Betti L, et al. Regional brain injury epidemiology as the basis for planning brain injury treatment. J Neurosurg Sci 2002 46:111-119.
12. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, et al. Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. Neuroepidemiol 2002 21:297-304.
28. Firsching R, Woischneck D. Present status of neurosurgical trauma in Germany. World J Surg 25 2001:1221-1223.
29. Masson F, Thicoipe M, Aye P, et al. and the Aquitaine Group for Severe Brain Injuries Study 24. Epidemiology of severe brain injuries: A prospective population-based study. J Trauma 2001 51:481-489.

30. Andersson E, Bjorklund R, Emanuelson I, Stalhammar D Epidemiology of traumatic brain injury: a population based study in Western Sweden. *Acta Neurol Scand* 2003 107:256-259.
31. Thornhill S, Teasdale G, Murray G, et al. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *Brit Med J.* 2000 320:1631-1635.
32. Langlois J, Rutland-Brown W, Thomas K. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2004.
33. Santos M, De Sousa L, Castro-Caldas A, Epidemiology of traumatic brain injury in Portugal. *Acta Medica Portuguesa* 2003 16:71-76.
34. Cazzaniga, Cattabeni, Luvoni. Compendio di medicina legale e delle assicurazioni. Capitolo VII: La lesività da azioni contusive, 2006
35. Lee B, Newberg A. Neuroimaging in traumatic brain imaging. *J of Am Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2005; 2: 372-383.
36. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLos Med* 2008;5(8):e165; discussion e165.
37. Adams JH, Graham DI. Chapter 8: Trauma, intracranial haematoma. In an introduction to neuropathology, Churchill Livinstone, 2nd Edition 1994
38. Adams JH, Graham DI. Chapter 8: Trauma, diffuse axonal injury. In an introduction to neuropathology, Churchill Livinstone, 2nd Edition 1994
39. Adams JH, Graham DI. Chapter 8: Trauma, bone lesions. In an introduction to neuropathology, Churchill Livinstone, 2nd Edition 1994
40. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR a new classification of head injury based on computerized tomography. *J neurosurg* 1991; 75 (suppl): s14-20
41. Jennet B. development of Glasgow Coma and Outcome Scales. *Nepal Journal of Neuroscience* 2005;2:24-28
42. Hashimoto T, Nakamura N, Richard KE, Frowein RA. Primary brain stem lesion caused by closed head injury. *Neurosurg Rev* 1993;16:291-298
43. Adams JH, Graham DI. Chapter 8: Trauma, other types of primary damage. In an introduction to neuropathology, Churchill Livinstone, 2nd Edition 1994
44. Graham DI, Adams JH, Doyle D. ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978;39:213-234
45. Graham DI, Ford I, Adams JH ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(346-350).

46. Lin SH, Maiese K. the metabotropic glutamate receptor system protects against ischemic free radical programmed cell death in rat brain endothelial cells. *J Cerebr. Blood Flow metab* 2001;21 (262-275).
47. Narayanan U, Chi OZ, Liu X, Weiss HR. the effect of AMPA on cerebral cortical oxygen balance of ischemic rat brain. *Neurochem. Res* 2000;25:405-411.
48. Teasdale G, Jennett B. assessment of coma and impaired consciousness. a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84
49. Teasdale G, Murray G., Parker L., Jennett B. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979;28(1):13-6.
50. Pal J, Brown R, Fleischer D. the value of the Glasgow Coma Scale and Injury severity Score: predicting outcome in multiple trauma patients with head injury. *J Trauma* 1989;29(6):746-8
51. Sobesky J, von Kummer R, Frackowiak M, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Dohmen C, et al. Early ischemic edema on cerebral computed tomography: its relation to diffusion changes and hypoperfusion within 6 h after human ischemic stroke. a comparison of CT, MRI and PET. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(5-6): 336-9
52. Latronico N, Marino R. posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome and risk factors. *J Trauma* 2009 Jun;66(6): 1745-6
53. Jones A, Andrews PJ, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, et al. Measuring the burden of secondary insults in the head injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:4-14
54. Chambers IR, Treadwell L, Mendelow AD. The cause of incidence of secondary insults in severely head injured adults and children. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 424-431
55. Servadei F, Murray GD, Penny K, Teasdale GM, Dearden M, et al. the value of the "worst" computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. *European brain injury Consortium. Neurosurgery* 2000; 46:70-5; discussion:75-7
56. Sliker CW. Blunt cerebrovascular injuries: imaging with multidetector CT angiography. *Radiographics* 2008; 28:1689-708; discussion: 1709-10
57. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, Fox AJ, Bryan RN, Grossman CB, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischaemic attacks and acute stroke. A report of the stroke Council, American Heart Association. *stroke* 1997; 28: 1480-97
58. Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. use of the Oxford Handicap Scale at hospital discharge to predict Glasgow Outcome Scale at 6 months in patients with traumatic brain injury. *BMC Medical Research Methodology* 2008: 8-72

59. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrel B, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 2005; 365(9475): 1957-9
60. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurology* 2008;7:728-41.
61. Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989; 20(6):828
62. Taknashi J, Tada H, Maeda M, Suzuki M, Terada H, Barkovich AJ. Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* 2009; 31(3) 217-20
63. O'Sullivan M, Statham P, Jones P, Miller J, Dearden N, Piper I, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg* 1994; 80(1): 46-50
64. Gennarelli T, Champion H, Sacco W, Copes W, Alves W. Mortality of patients with head injury and extracranial injury treated in trauma centers *J Trauma* 1989;29(9): 1193-201; discussion: 1201-2
65. Baltas I, Gerogiannis N, Sakellariou P, Matamis D, Prassas A, Fylaktakis M. Outcome in severely head injured patients with and without multiple trauma. *J Neurosurg Sci* 1998;42(2): 85-836.
66. Wolf LR, MD, PhD. *Neuroradiology Essentials. radiologic clinics of North America* 2006;44:1-155
67. Chesnut R, Gautille T, Blunt B, Klauber M, Marshall L. neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J trauma* 1998;44(6): 958-63; discussion 963-4
68. Chesnut R, Marshall S, Piek J, Blunt B, Klauber M, Marshall L. early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma data bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;59:121-538.
69. Gasparotti R. *Neuroradiologia*, 2007:1-33
70. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Glasgow Coma Scale score. *J. Neurotrauma* 2000;17(6-7): 563-71
71. Manley G, Knudson M, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia and head injury: frequency, duration and consequences. *Arch Surg.* 2001;136(10): 1118-23
72. O'Sullivan M, Statham P, Jones P, Miller J, Dearden N, Piper I, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg* 1994;80(1):46-50

71. Gennarelli T, Champon H, Sacco W, Copes W, Alves W. Mortality of patients with head injury and extracranial injury treated in trauma centers. *J Trauma* 1989;29 (9):1193-201
72. Baltas I, Gerogiannis N, Sakellariou P, Matamis D, Prassas A, Fylaktakis M. outcome in severely head injured patients with and without multiple trauma. *J Neurosurg Sci* 1998;42(2):85-8
73. Manley G, Knudson M, Morabito D, Darmon S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia and head injury: frequency, duration and consequences. *Arch Surg* 2001;136(10):1118-23
74. Chesnut R, Gautille T, Blunt B, Klaubner M, Marshall L. Neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J Trauma* 1998;44(6):958-63
75. Chesnut R, Marshall S, Piek J, Blunt B, Klauber M, Marshall L. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl. (Wien)* 1993;59(121-5)
- 76 The Brain Trauma Foundation. The American association of Neurological Surgeons. the Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Glasgow Coma Scale score. *J Neurotrauma* 2000;17(6-7): 563-71
77. Stoffel M, Rinecker M, Plesnila N, Eriskat J, Baethmann A. Role of nitric oxide in the secondary expansion of a cortical brain lesion from cold injury. *J Neurotrauma* 2001;18:425-434.
78. Overgaard J, Tweed W. Cerebral circulation after head injury. part 4: functional anatomy and boundary-zone flow deprivation in the first week of traumatic coma. *J Neurosurg* 1983;(3):436-46
79. Graham D, Lawrence A, Adam J, Doyle D, McLellan D. Brain damage in non-missile head injury secondary to high intracranial pressure. *J Clin Pathol* 1988;41(1): 34-7
80. Teasdale G, Graham D. Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurgery* 1998;43(4): 723-37; discussion 737-8
81. Chiericato A, Marchi M, Zoppellari R, Fabbri E, Cianchi G, Forini E, et al. Detection of early ischemia in severe head injury by means of arteriovenous lactate differences and jugular bulb oxygen saturation. relationship with CPP, severity indexes and outcome. Preliminary analysis. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:289-93
82. Chiericato A, Zoppellari R, Targa L. Cerebral arteriovenous PCO₂ difference and early global cerebral ischemia in a patient with acute severe head injury. *J Neurosurg anesthesiol* 1997; 9(3): 256-62
83. Botteri M, Bandera E, Minelli C, Latronico N. Cerebral blood flow thresholds for cerebral ischemia in traumatic brain injury. A systematic review. *Crit Care Med* 2008;36(11):3089-92
84. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2007; 24:suppl 1: S37-44

85. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. J Neurotrauma 2007;24:suppl 1: S44-54
86. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. Bmj 2008; 336 (7641): 425-9
87. Stefini R, Bergomi R, Catenacci E, Cereda C., Latronico N., Mortini P. Bi occipital decompressive craniectomy in refractory post traumatic intracranial hypertension: first report of one case. Br J Neurosurg 2007; 21(5): 527-31
88. Sahuquillo J, arikan F. decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. Cochrane database syst rev 2006 (1): CD003983
89. Nortje, Menon DK. traumatic brain injury: physiology, mechanisms and outcome. Curr Opin Neurol 2004; 17(6):711-8

ULTERIORI APPROFONDIMENTI

1. Mancuso M, Paradiso C, Acciai S., Epidemiologia della patologia del trauma cranico in Toscana. U.O. Neurologia Grosseto, Dipartimento del Diritto alla Salute della regione toscana 1996-1999.
2. Giustini M, Pitidis A. Epidemiologia del trauma cranico in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Reparto Ambiente e Traumi 2004.
3. www.who.int/evidence. Global burden of disease: DALYs. WHO,2004.
4. www.epicentro.iss.it La mortalità per incidente stradale. Bollettino epidemiologico nazionale, notiziario ISS. Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute maggio 2002; vol.15- n.5.
5. Giustini M, Taggi F. Sorveglianze nazionali: Impatto di una legge estesa a tutti sull'uso del casco e gli incidenti tra i ciclomotoristi in Italia nel 2000,2000.
6. Balducci G. sicurezza in casa: i dati di mortalità e di morbosità. Reparto di Metodologie e modelli biostatistici- Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, Convegno 2002.
7. Giustini M, Cedri S. La neurotraumatologia dello sport. Reparto di Metodologie e Modelli biostatistici,2002.
8. www.inail.it raccolta dati inail,2008
9. www.adkronos.com il fenomeno aggressione.
10. Samdani AF, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. stroke 1997; 28:1283-88.
11. Forsterman U, Boissel JP, Kleinert H Expressional control of the constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I e NOS III). FASEB J 1998;12:773-790
12. Barone FC, Ohlstein EH, Hunter AJ, Campbell CA, Hanigham SH, Parsons AA, et al. Selective antagonism of endothelin-A- receptors improves outcome in both head trauma and focal stroke in rat. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:S357-361
13. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C mitochondrial membrane permeabilization in cell death. Physiol Rev 2007;87:99-163
14. Eldadah BA, Faden AI. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CS injury. J neurotrauma 2000;17:811-829
15. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanism: neuroprotective opportunities. Brain Research Reviews 2002;39:55-73

16. Clark RS, Bayir H, Chu CT, Albert SM, Kochanek PM, Wakins SC. Autophagy is increased in mice after traumatic brain injury and is detectable in human brain after trauma and critical illness. *Autophagy* 2008;4:88-90
17. Stefini R, Catenacci E, Piva S, Sozzani S, Valerio A, Bergomi R, et al. Chemokine detection in the cerebral tissue of patients with posttraumatic brain contusion. *J Neurosurg* 2008;108(5): 958-62
18. Degraa TJ. the role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology* 1998;51:S62-68.
19. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:503-513
20. Stael PF, Kariya K, Shohami E, Barnum SR, Eugster H, Trenz O, et al. Intracerebral complement C5a receptor (CD88) expression is regulated by TNF and Lymphotoxin-alpha following closed head injury in mice. *J. Neuroimmunol* 2000; 109:164-172.
21. Kossmann MCM, Rancan M, Stael PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:101-05
22. Mirvis SE, Wolf AL, Numaguchi Y, Corradino G, Joslyn JN. posttraumatic cerebral infarction diagnosed by TC: prevalence, origin and outcome. *AJRM* 1990;154: 1293-8
23. Marino R, Gasparotti R, Pinelli L, Manzoni D, Gritti P, Mardighian D, et al. Posttraumatic cerebral infarction in patients with moderate or severe head trauma. *Neurology* 2006;67:1165-71
24. Latronico N, Marino R, Pinelli L, Gasparotti R. posttraumatic cerebral infarction in patients with moderate or severe head trauma. *Neurology* 2007;68:2160
25. Tawil I, Mirvis SE, Scalea TM. posttraumatic cerebral infarction; incidence, outcome and risk factors. *J Trauma* 2008;64:849-53
26. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. brain oxygen monitoring and thresholds. *J Neurotrauma* 2007;24:suppl 1: S65-70
27. Suarez J. Outcome in neurocritical care: advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* 2006; 34:(9 suppl): S232-8
28. Kochanowicz J, Krejza J, Mariak Z, Bilello M, Lyson T, Lewko J. Detection and monitoring of cerebral hemodynamic disturbances with transcranial color-coded duplex sonography in patients after head injury. *Neuroradiology* 2006; 48(1): 31-6
29. Boret H, Fesselet J, Meaudre E, Gaillard P, Cantais E. Cerebral microdialysis and P(t)O₂ for neuro-monitoring before decompressive craniectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(2): 252-4

30. Stiefel M, Spinotta A, Gracias V, Garuffe A, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J neurosurg* 2005;103(5):805-11
31. Lindsay WK, et al Head Injury. in *Neurology &Neurosurgery Illustrated*, churchill Livingstone, 3rd edition, 1997
32. Adams J, Doyle D, Ford I, Genarelli T, Graham D, DR M. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15 (149-59)
33. Graham D, Clark J, Adams J, Gennarelli T. diffuse axonal injury caused by assault. *J Clin Pathol* 1992;45(9):840-1
34. Graham D, Adam J, Doyle D, Ford I, Gennarelli T, Lawrence A, et al. Qualification of primary and secondary lesions in severe head injury. *Acta Neurochir Suppl. (Wien)* 1993;57:41-8
35. Bennet M, O'Brien D, Phillips J, Farrel M. Clinicopathologic observations in 100 consecutive patients with fatal head injury admitted to a neurosurgical unit. *Ir Med J* 1995;88(2):60-2,59
36. Bouma G, Muizelaar J, stringer W, Choi S, Fatourus P, Young H. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992; 77(3):360-8
37. Johnson MH, Lee SH. Computed tomography of acute cerebral trauma. *radiol Clin North Am* 1992; 30(2):325-52

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il prof. Giunta, Direttore della scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; il Dott. Paolo Malacarne e tutti i medici e infermieri della Rianimazione P.S, che mi hanno “sopportata” e “supportata” per mesi e con i quali si è creato un meraviglioso rapporto di stima e amicizia reciproca. In particolare, un sentito ringraziamento al Dott. Paolo Maremmani, che mi ha reso partecipe di questo studio e che si è dedicato pazientemente alla realizzazione di questa tesi.

Ringrazio la Dott.ssa Ilaria Pesaresi della Neuroradiologia di Pisa, che è stata parte attiva e fondamentale per lo studio.

Grazie alla mia famiglia, che come sempre, mi è stata vicina e mi ha incoraggiata, ai pochi veri “amici” che anche in questa occasione mi hanno dimostrato affetto.